
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
Hydrates d'Ammonium Quaternaires

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le Juillet 1937

PAR

Robert ZOLT

PHARMACIEN

Ex-Moniteur à la Faculté de Pharmacie

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris

JURY } MM. SOMMELET, Professeur.
 } PICON, Professeur.
 } BEDEL, Agrégé.

LES PRESSES MODERNES

96, Galerie Beaujolais, 96

PARIS

1937

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
Hydrates d'Ammonium Quaternaires

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le Juillet 1937

PAR

Robert ZOLT

PHARMACIEN

Ex-Moniteur à la Faculté de Pharmacie

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris

JURY { MM. SOMMELET, Professeur.
 PICON, Professeur.
 BEDEL, Agrégé.

LES PRESSES MODERNES

96, Galerie Beaujolais, 96

PARIS

1 9 3 7

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. P. GUÉRIN, Doyen, O. *, § I.
 P. LEBEAU, Assesseur, O. *, § I.
 P. DESPORT, Secrétaire, *, § I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. *, § I.	Botanique générale.
PERROT, C. *, § I.	Histoire naturelle des Médica- ments.
COUTIÈRE, O. *, § I.	Zoologie.
LEBEAU, O. *, § I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O. *, § I.	Chimie analytique.
GORIS, O. *, § I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. *, § I.	Physique.
DAMIENS, *, § I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. *, § I.	Chimie biologique.
SOMMELET, *, § I.	Chimie organique.
LUTZ, *, § I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, *, § I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. *, § I.	Professeur sans chaire.

Doyen Honoraire : M. RADAIS, O. *, § I.

Professeurs Honoraires : MM. BÉHAL, G. O. *, § I., Membre de l'Institut,
 DÉLEPINE, O. *, § I. Membre de l'Institut. GUERBET, O. *, § I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, *, § I. Législation et Déontologie pharmaceutiques.
 LAUNOY, O. *, § I. Pharmacodynamie.
 DELABY, *, § I. Hydrologie et Hygiène.
 PICON, I. Minéralogie.
 BACH, I. Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, *, § A.	MM. MASCRÉ, I.	MM. BEDEL, I.
	FLEURY, I.	
PICON, I.	BACH, I.	RÉGNIER, I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, I., agrégé, chargé des T.P.
 de 1^{re} année Chimie générale.
 FLEURY, I. et RÉGNIER, I.,
 agrégés, chargés des travaux de .. Chimie analytique.
 SOUÈGES, I. Micrographie.
 LEROUX, *, I. Physique.
 DEVAL, *, I. Microbiologie.
 DELABY, *, I., PICON, I. et
 MASCRÉ, I., agrégés, chargés des Travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, I.



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SOMMELET

Professeur de Chimie organique à la Faculté de Pharmacie

Pharmacien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PICON

Chargé de cours à la Faculté de Pharmacie

Pharmacien des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BEDEL

Chef de travaux pratiques à la Faculté de Pharmacie

*Qui nous ont fait l'honneur d'être membres
du Jury de cette thèse.*

A MONSIEUR ANDRÉ

Directeur à l'Ecole pratique des Hautes Etudes Scientifiques

Pharmacien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

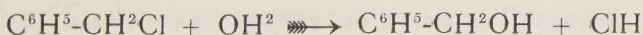
Hommage respectueux.

INTRODUCTION

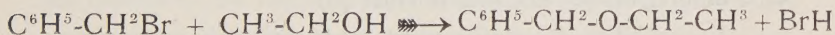
La présence d'un ou de plusieurs groupements phénylés dans la molécule des dérivés du méthane modifie considérablement l'activité fonctionnelle de ces derniers. On voit, du fait de ces substitutions, s'accroître la mobilité des atomes ou groupements fixés au carbone méthanique ; c'est ce que mettent en évidence quelques exemples empruntés aux dérivés du toluène et du diphenylméthane.

Examinons en premier lieu quelques dérivés benzylés.

Alors que le chlorure de méthyle est relativement stable vis-à-vis de l'eau et des agents d'hydrolyse, le chlorure de benzyle, sous l'action de l'eau bouillante, se transforme en partie en alcool benzylique avec libération d'acide chlorhydrique, ainsi que l'a montré Niederist (1).

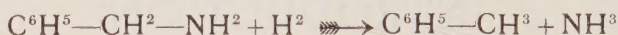


J. von Braun (2) a constaté que le bromure correspondant subit une transformation du même ordre lorsqu'on le fait bouillir avec différents alcools. Ainsi l'alcool éthylique, après deux heures d'ébullition, donne l'éther-oxyde benzyl-éthylique dans la proportion de 70 à 80 % du rendement prévu par la théorie.

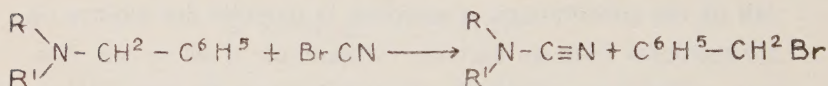


La mobilité que manifestent de cette manière les atomes d'halogène vis-à-vis du reste benzyle se retrouve également chez les groupements azotés. Sabatier (3) a montré que la

benzylamine, soumise à l'action de l'hydrogène à la température de 250°, en présence de nickel réduit, se transforme en toluène et en ammoniac.



Si l'on s'adresse aux dérivés de la benzylamine bisubstitués à l'azote, la décomposition peut s'effectuer sous des influences assez faibles. J. von Braun (4), en étudiant l'action du bromure de cyanogène sur les amines tertiaires, entre autres sur les N-dialcoylbenzylamines, a constaté que ces corps se scindent en bromure de benzyle et en alcoylcyanamides.



Mais c'est chez les sels quaternaires dérivés de cette benzylamine que la séparation du reste benzyle semble la plus facile. Il résulte, en effet, des travaux d'Emde (5), que le chlorure de benzyltriméthylammonium se décompose à froid sous l'action hydrogénante de l'amalgame de sodium en toluène et en chlorhydrate de triméthylamine.

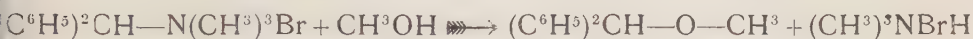


Lorsque l'on passe aux dérivés diphenylés du méthane, on voit s'accroître cette mobilité des groupements fixés au carbone méthanique notamment en ce qui concerne les groupements azotés.

Alors que la benzylamine se montre stable sous l'action des acides à chaud, la benzhydrylamine se décompose avec libération d'ammoniaque quand on la fait bouillir avec de l'acide chlorhydrique six fois normal (6).

La mobilité du groupement azoté est plus marquée encore chez les sels d'ammonium quaternaires dérivés de la benzhydrylamine. M. Sommelet (7) a observé que le bromure de triméthylbenzhydrylammonium, chauffé à 100° avec l'al-

cool méthylique en excès, se décompose en donnant naissance à l'éther-oxyde méthylique du benzhydrol et au bromhydrate de triméthylamine.



L. Bourgeois, (8) étudiant par la suite l'action exercée par différents alcools, entre autres l'alcool propylique, l'alcool butylique, l'alcool isobutylique, l'alcool isopropylique et l'alcool cyclohexylique sur ce même sel quaternaire constata que par chauffage de quelques heures de ce sel quaternaire en présence de chacun de ces alcools, il se forme également un éther-oxyde dérivant du benzhydrol et de l'alcool utilisé, ainsi que du bromhydrate de triméthylamine.



Le résultat est le même si l'on met en œuvre d'autres sels d'ammonium contenant, en liaison avec l'azote d'autres radicaux alcoylés que le groupe méthyle.

Par contre, le bromure de benzyltriméthylammonium, sous l'action des alcools chauds, ne se décompose pas de façon sensible, ce qui met bien en évidence pour les exemples cités plus haut, l'influence exercée par les deux restes phénylés sur la facilité de séparation du groupement azoté.

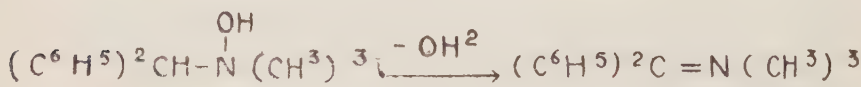
Etant donnés les résultats obtenus à partir du bromure de triméthylbenzhydrylammonium, il semblait intéressant de déterminer la façon dont devait se comporter dans des circonstances analogues l'hydrate quaternaire correspondant.

Au moment où furent commencées les recherches dont les détails et les résultats sont consignés dans les pages qui vont suivre, M. Sommelet venait de reconnaître que cet hydrate de triméthylbenzhydrylammonium $(C^6H^5)^2-CH-N(CH^3)^3OH$ se décompose spontanément dans le vide sec en perdant une molécule d'eau et en donnant naissance à une

amine tertiaire N-diméthylée de formule $C^{16}H^{19}N$



L'explication la plus simple qui se présentait à l'esprit pour rendre compte de cette transformation semblait devoir être la suivante : une élimination d'eau se produisant aux dépens du groupe OH fixé à l'azote d'une part, et de l'atome d'hydrogène du groupe méthanique $-CH-$ de l'autre pouvait d'abord entraîner la production d'un composé insaturé avec atome d'azote pentavalent. Mais cette forme intermédiaire, incapable elle-même d'exister devait se modifier par la suite pour prendre un état stable. Il semblait logique d'admettre le transfert d'un groupe CH^3- au $=CH-$ méthanique en même temps que l'atome d'azote retrouvait sa trivalence.

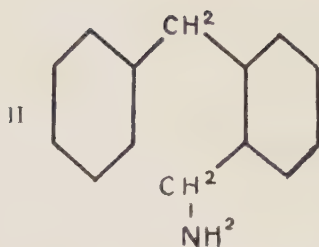
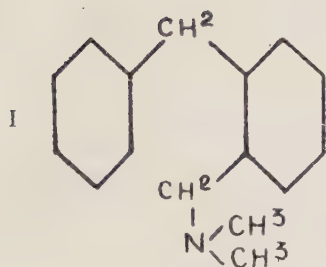


forme intermédiaire

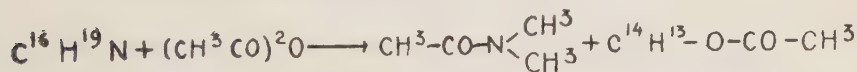


On devait donc, dans cette hypothèse, isoler finalement une amine tertiaire dérivée du diphenyléthane, le diméthylamino 1 diphenyl 1-1- éthane.

Mais cette prévision ne s'est pas trouvée confirmée par les faits. Le diméthylaminodiphenyléthane ayant été reproduit synthétiquement par M. Sommelet (9) s'est révélé comme possédant des propriétés tout à fait différentes de celles de l'amine $C^{16}H^{19}N$ provenant de la décomposition de l'hydrate d'ammonium quaternaire. C'est la dégradation méthodique de cette amine $C^{16}H^{19}N$ qui a démontré pour elle la constitution suivante :



c'est-à-dire celle du dérivé Ndiméthylé I de l'orthobenzylbenzylamine II; cette identification résulte de l'ensemble suivant de modifications : l'amine $C^{16}H^{19}N$, soumise à chaud à l'action de l'anhydride acétique, se décompose. Elle perd un groupement $-N\begin{smallmatrix} CH^3 \\ CH^3 \end{smallmatrix}$ que l'on retrouve sous la forme de diméthylamide acétique $CH^3-CO-N\begin{smallmatrix} CH^3 \\ CH^3 \end{smallmatrix}$ en même temps que se produit l'ester acétique d'un alcool :

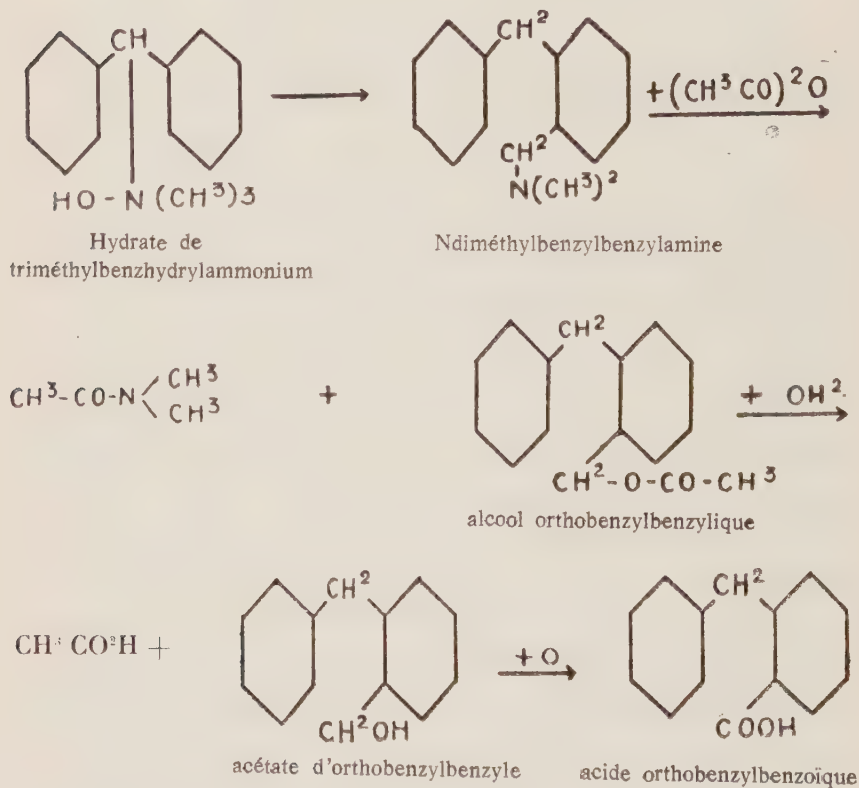


L'hydrolyse de l'amide produite met en évidence la diméthylamine qui indique la présence d'un groupe $-N\begin{smallmatrix} CH^3 \\ CH^3 \end{smallmatrix}$

Quant à l'ester acétique il se résout par saponification en acide acétique d'une part et en un alcool primaire de l'autre. La constitution de ce dernier a été établie grâce au fait qu'il se transforme par oxydation chromique en un acide de même nombre d'atomes de carbone qui n'est autre que l'acide orthobenzylbenzoïque : il en faut conclure que l'ester isolé est l'acétate dérivé de l'alcool orthobenzylbenzylique.

D'après ces constatations, l'amine $C^{16}H^{19}N$ doit contenir comme l'alcool obtenu, le reste orthobenzylbenzyle et constituer par conséquent le dérivé N-diméthylé de l'orthobenzylbenzylamine comme on l'a indiqué plus haut. Sa formation

et sa dégradation peuvent être résumées de la manière suivante



La déshydratation de l'hydrate d'ammonium s'accompagne donc d'un important réarrangement intramoléculaire. Il s'agit là d'un phénomène qui ne se limite pas au cas mentionné plus haut et qui a besoin d'une étude approfondie. M. Sommelet nous a demandé d'y contribuer en examinant le cas des trois dérivés isomères, monochlorés dans le noyau, de l'hydrate de triméthylbenzhydrammonium; leur formule commune est :

l'intérêt qu'il n'a cessé de nous porter durant les années passées sous sa direction tant à la Faculté qu'à l'Hôpital.

M. le professeur agrégé Picon a bien voulu accepter d'être membre du Jury de notre thèse ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

Nous tenons à remercier tout particulièrement M. le professeur agrégé Bedel pour la bienveillance qu'il nous a témoignée pendant notre séjour aux travaux pratiques en tant que moniteur, bienveillance dont nous avons une nouvelle marque aujourd'hui en le voyant au nombre des membres de notre Jury.

Nous n'oublierons pas Mlle Grandperrin, assistant au laboratoire de chimie organique, dont les conseils nous furent précieux pour l'accomplissement de ce travail.

Nos remerciements iront également au Conseil de la Faculté qui a bien voulu nous accorder une subvention sur le legs Moissan pour nous permettre de poursuivre ces recherches.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) NIEDERIST, *Lieb. Ann.* t. 196, p. 253, 1879.
 - (2) J. von BRAUN, *D. ch. G.* t. 43, p. 1351, 1910.
 - (3) SABATIER, *Ann. Ch. Phys.* (8) t. 4, p. 319, 1905.
 - (4) J. von BRAUN, *D. Ch. G.*, t. 33, p. 1438-2728-2734-1900.
 - » » t. 53, p. 1279 1902.
 - » » t. 36 p. 1196 1903.
 - » » t. 40, p. 3933 1914.
 - (5) EMDE, *Arch. d. Pharm.* t. 247, p. 382, 1909.
 - (6) MOHR, *Journ. f. prakt. Ch.* (2) t. 74, p. 319, 1905.
 - (7) M. SOMMELET, *C. R.* t. 175, p. 1149, 12, 1922.
 - (8) BOURGEOIS, *Thèse Doctorat en Pharmacie, Paris*, 1924.
 - (9) M. SOMMELET, *C. R.*, t. 183, 1926, 302.
-

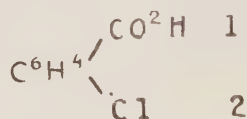
PREMIÈRE PARTIE

Préparation de quelques matières premières utilisées au cours de ce travail.

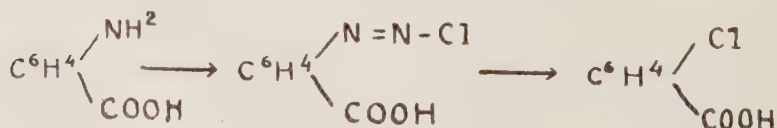
CHAPITRE I

Nous décrirons dans ce chapitre les divers procédés qui nous ont permis d'arriver à l'acide *ortho*-chlorobenzoïque et à l'acide *mé*ta-chlorobenzoïque, ainsi qu'aux chlorures qui en dérivent.

Acide *ortho*-chlorobenzoïque

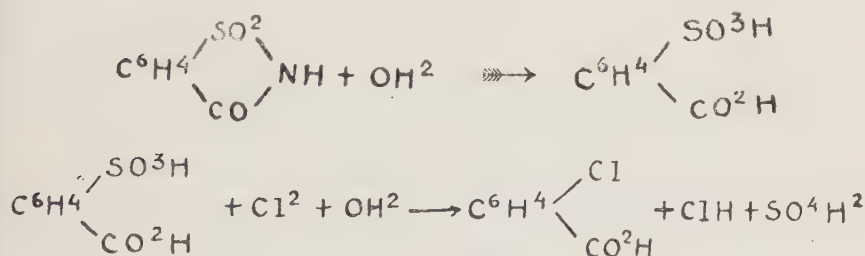


De nombreux procédés ont été indiqués pour la préparation de l'acide *ortho*-chlorobenzoïque. Nous avons relevé ici ceux qui semblent les plus intéressants du point de vue pratique. Graebe (10) a réalisé la préparation de cet acide en oxydant l'*ortho*-chlorotoluène par le permanganate de potassium. Ce même auteur (11) l'a encore obtenu en versant une solution chlorhydrique d'acide anthranilique additionnée de nitrite de sodium, c'est-à-dire de l'acide anthranilique diazoté, dans une solution refroidie de chlorure cuivreux :



Holleman (12) et Koopal (13), en partant également de l'acide anthranilique, sont arrivés à un rendement meilleur que celui de Gracbe; ils ont suivi la méthode indiquée par Sandmeyer (14) pour la préparation de l'acide *mé*ta-chlorobenzoïque à partir de l'acide *mé*ta-aminobenzoïque. Cette technique sera exposée en détail plus loin.

On doit à G. et A. Bertolo (15) un procédé intéressant qui repose sur une transformation de la saccharine. Celle-ci, chlorée au moyen du mélange de chlorate de potassium et d'acide chlorhydrique, perd son groupement sulfonique SO^3H qui se trouve finalement remplacé par un atome de chlore. La réaction repose vraisemblablement sur une hydrolyse préliminaire qui transforme la saccharine en acide benzoïque *ortho*-sulfoné, dont le groupement SO^3H se trouve plus tard remplacé par un atome de chlore.



C'est à ces deux dernières méthodes que l'on s'est adressé.

Préparation à partir de l'acide anthranilique.

La technique utilisée est celle qu'a indiquée Sandmeyer (14) pour transformer l'acide *mé*ta-aminobenzoïque en acide *mé*ta-chlorobenzoïque.

On dissout 40 gr. d'acide anthranilique dans un mélange de 80 gr. d'acide chlorhydrique concentré et de 800 gr. d'eau.

On ajoute alors 200 gr. d'une solution de chlorure cuivreux à 10 % environ ⁽¹⁾. On porte le tout à 80° et on verse par petites portions et en agitant une solution de 40 gr. de nitrite de sodium dans 200 c³ d'eau. On fait bouillir pendant 5 minutes et on laisse refroidir. Il se dépose des aiguilles jaunâtres, que l'on essore et que l'on fait recristalliser dans l'eau après addition de noir animal.

Le poids d'acide obtenu est de 35 gr. correspondant à un rendement en acide pur de 76 % du rendement théorique.

Il se présente sous la forme d'aiguilles incolores peu solubles dans l'eau froide plus solubles dans l'eau chaude, très solubles dans l'alcool et l'éther, fusibles à 140-141° (bloc) G. et A. Bertolo (15) indiquent un point de fusion de 140-142°. Felz (16) 142°, Montagne (17) 140°, Graebe (20) 138°.

Préparation à partir de la saccharine.

Dans un ballon de 500 c³, on introduit 200 c³ d'acide chlorhydrique dilué (1 partie d'acide chlorhydrique concentré pour 3 d'eau). On chauffe sur une petite flamme jusqu'à ébullition, on ajoute alors en agitant et par petites portions, un mélange de 10 gr. de saccharine et de 8 gr. de chlorate de potassium. Après dissolution complète, on ajoute de nouveau 2 gr. de chlorate de potassium. L'opération dure environ une demi-heure. Par repos, on obtient un dépôt d'acide *ortho*-chlorobenzoïque; on essore le produit déposé et on le fait ensuite cristalliser dans l'eau où il est assez soluble à chaud. Par re-

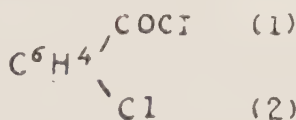
(1) *Préparation de la solution de chlorure cuivreux.* Dans un ballon taré, on dissout à l'ébullition 25 gr. de sulfate de cuivre et 12 gr. de chlorure de sodium dans 50 c³ d'eau. On ajoute ensuite 100 gr. d'acide chlorhydrique concentré et 13 gr. de tournure de cuivre. On chauffe jusqu'à décoloration et on complète à 203 gr. 6 par de l'acide chlorhydrique concentré. Il reste comme résidu 6 gr. 4 de cuivre. On déduit de la quantité de cuivre dissout que 197 gr. de solution contiennent 19 gr. 7 de chlorure cuivreux.

froidissement, on obtient l'acide purifié que l'on recueille et sèche à l'étuve à 100°.

Le poids d'acide pur obtenu est de 3 gr. 80 correspondant à un rendement de 40 %.

Il présente les caractères décrits plus haut, en particulier il fond à 142° (bloc).

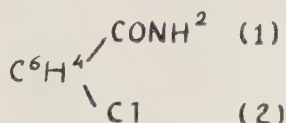
Chlorure d'*ortho*-chlorobenzoyl



On l'obtient en faisant agir le pentachlorure de phosphore sur l'acide. Dans ce but on mélange dans un ballon 145 gr. d'acide *ortho*-chlorobenzoyl et 190 gr. de pentachlorure de phosphore. On laisse en contact jusqu'à ce que la masse soit liquéfiée, puis on chauffe à 100-110° au bain d'huile pendant 3 heures. On élimine d'abord l'acide chlorhydrique formé en diminuant la pression dans l'appareil. On distille ensuite l'oxychlorure de phosphore produit, sous pression réduite. Enfin le chlorure d'acide est distillé à son tour. Le poids obtenu est de 156 gr. ce qui représente 89 % du rendement théorique.

C'est un liquide incolore, bouillant à 115-116° sous 18 ^m/_m. Emmerling (18) indique 235-236° à la pression atmosphérique. Montagne (19) 229-230° et Fritsch (20) 110° sous 15 ^m/_m.

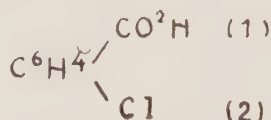
Amide *ortho*-chlorobenzoyl



En vue de mieux caractériser le chlorure précédent, nous l'avons transformé en amide. Pour cela, on traite directement 1 gr. de chlorure d'acide par un excès d'ammoniaque concentrée. Il se dépose une masse blanche que l'on fait cristalliser par dissolution dans l'eau bouillante et refroidissement.

Elle se présente sous la forme d'aiguilles incolores, modérément soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, fusibles à 142° ((bloc). Montagne (19) indique 141° et Runsen et Reid (21) 142°4.

Acide *mé*ta-chlorobenzoïque



Quelques-uns des procédés utilisés pour la préparation de l'acide *mé*ta-chlorobenzoïque ont été indiqués à propos de l'acide *ortho*-chlorobenzoïque. Ainsi, Sandmeyer (14) partait de l'acide *mé*ta-aminobenzoïque qu'il diazotait en présence de chlorure cuivreux. Bornwater et Holleman (22) ont recouru à l'oxydation du *mé*ta-chlorotoluène par le permanganate de potassium à 5 %.

Nous nous sommes adressés, pour arriver au même but, à la chloration de l'acide benzoïque. Cette opération conduit en effet directement au dérivé chloré en *mé*ta et présente l'avantage d'être de réalisation simple.

La substitution n'a pas été effectuée par voie directe au moyen du chlore gazeux, mais à l'aide du chlore que peut fournir l'eau régale. Le principe de la méthode a été indiqué par Glund et Kempf (23), qui ont également fixé les conditions de la transformation. L'acide chloré obtenu est purifié par passage à l'état de sel de calcium.

On chauffe dans un matras de 2 litres un mélange de 80 gr. d'acide benzoïque et de 700 c³ d'acide chlorhydrique $D = 1,4$; quand la solution est chaude, on y ajoute par petites portions 260 c³ d'acide nitrique $D = 1,4$ et on chauffe ensuite au bain-marie bouillant en agitant. On laisse alors refroidir. Il se sépare une huile qui se prend bientôt en masse. On recueille ce dépôt, on le lave et après l'avoir fondu en présence de 800 c³ d'eau on le laisse se solidifier. Il se forme des cristaux incolores que l'on dissout dans 800 c³ de solution normale de soude. La liqueur obtenue est alors versée lentement dans une solution bouillante de chlorure de calcium hydraté (60 gr. pour 1200 c³ d'eau). On filtre le liquide bouillant. Par refroidissement il se forme un précipité de *méta*-chlorobenzoate de calcium que l'on recueille, lave au moyen d'un peu d'eau et décompose par l'acide chlorhydrique concentré. L'acide *méta*-chlorobenzoïque est séparé et cristallisé dans l'alcool dilué.

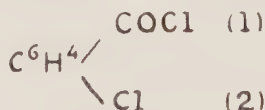
Le poids d'acide ainsi obtenu est de 41 gr., ce qui correspond à un rendement de 40 %.

Il se présente sous la forme de petites aiguilles incolores peu solubles dans l'eau froide, un peu plus solubles dans l'eau chaude, très solubles dans l'alcool, l'éther, le benzène, fusibles à 153-154° (bloc), on trouve par ailleurs mention des points de fusion suivants. Glund et Kempf (23) indiquent 150°. Kellas (24) 155°. Montagne (25) 158°.

Les eaux mères du sel de calcium isolé plus haut, additionnées d'acide chlorhydrique concentré, fournissent une nouvelle portion d'acide fusible vers 115°. Si l'on soumet ce produit à deux recristallisations dans l'eau, on obtient des cristaux fusibles à 152°-153°, on retrouve donc ainsi une certaine quantité d'acide *méta*-chlorobenzoïque, à côté d'acide benzoïque fondant à 121°. Par contre nous n'avons pas trouvé

d'acide *ortho*-chlorobenzoiïque, contrairement aux indications de Glund et Kempf qui avaient en effet retiré de leurs eaux mères un produit fusible à 130°, qu'ils avaient considéré comme étant de l'acide *ortho*-chlorobenzoiïque.

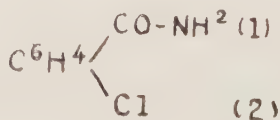
Chlorure de *méta*-chlorobenzoyle



Ce corps a été préparé à partir de 140 gr. d'acide *méta*-chlorobenzoiïque et de 200 gr. de pentachlorure de phosphore, en suivant le même mode opératoire que pour le chlorure d'*ortho*-chlorobenzoyle. Nous avons ainsi obtenu 141 gr. de chlorure d'acide, ce qui correspond à 90 % du rendement théorique.

C'est un liquide incolore bouillant à 114°-116° sous 20^{mm}. Montagne (18) indique 220° sous la pression atmosphérique.

Amide *méta*-chlorobenzoiïque



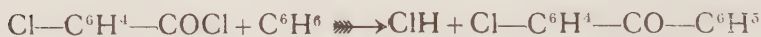
Elle a été obtenue comme l'amide *ortho*-chlorobenzoiïque. Elle forme de petites aiguilles incolores solubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, fusibles à 134° (bloc). Montagne (25) indique 134°5 et Hüßner (27) 132°-133°.

BIBLIOGRAPHIE

- (10) GRAEBE, *Ann. Che.* 276. 55.
 - (11) GRAEBE, *Ann. Che.* 276. 54.
 - (12) HOLLEMAN, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 20. 210.
 - (13) KOOPAL, *Rev. Trav. Chim. Pays-Bas*, 34. 144.
 - (14) SANDMEYER, *Ber.*, 17. 1634.
 - (15) G. et A. BERTOLO, *Gaz. Chem. Ital.* 1932. 62, 487-493.
 - (16) FELZ Z. *Kr.*, 37, 485.
 - (17) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 19, 50.
 - (18) EMMERLING, *Ber.* 8, 880.
 - (19) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 19, 55.
 - (20) FRITSCH, *Ber.* 29, 2299.
 - (21) RUNSEN et REID, *Am. Ch. Soc.* 21, 290.
 - (22) BORNWATER et HOLLEMAN, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*,
31, 225.
 - (23) GLUND et KEMPF, *Chem. Soc.* 103. 1530-1913.
 - (24) KELLAS, *Ph. Ch.* 24, 221.
 - (25) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 19, 52.
 - (26) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 19, 59.
 - (27) HUBNER, *Ann. Che.* 222, 94.
-

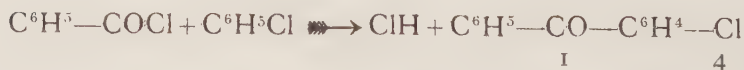
CHAPITRE II

La méthode la plus simple qui permet d'arriver aux chlorobenzophénones isomères est celle qui repose sur la réaction de Friedel et Crafts et qui consiste à faire réagir les trois dérivés monochlorés isomères du chlorure de benzoyle sur le benzène en présence du chlorure d'aluminium anhydre :



C'est celle qui a été mise en œuvre par les différents auteurs qui se sont déjà occupés de la préparation de ces cétones halogénées. C'est également celle à laquelle nous nous sommes adressés, en y apportant d'ailleurs des modifications qui seront signalées au cours de cet exposé, et qui nous a permis d'obtenir les benzophénones *ortho* et *méta*-chlorées.

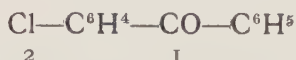
La *para*-chlorobenzophénone a été obtenue suivant une variante qui est plus avantageuse, variante où on fait intervenir le chlorure de benzoyle et le chlorobenzène qui se substitue à peu près uniquement en *para*.



Les trois cétones ainsi réalisées ont ensuite été transformées en oximes. Cette oximation n'a pas été conduite dans les conditions ordinaires. Nous avons recouru pour l'effectuer à un mode opératoire indiqué en premier lieu par M. A. Behal (28) pour la préparation de l'oxime du camphre et que M. Sommelet avait utilisé pour la transformation de la benzophénone en oxime. Ce mode opératoire n'est qu'une va-

riante du procédé de Crismer : il repose sur l'emploi du chlorhydrate d'hydroxylamine et de l'oxyde de zinc.

Ortho-chlorobenzophénone



Cette cétone a d'abord été préparée par Overton (29) puis par Montagne et Koopal (30) en chauffant le chlorure d'*ortho*-chlorobenzoyle et le benzène en solution dans le sulfure de carbone avec du chlorure d'Aluminium. Le produit de la réaction étant versé dans l'eau, et la cétone formée extraite au moyen du benzène puis purifiée par distillation.

Le mode opératoire que nous avons utilisé ici est sensiblement différent. Nous avons supprimé le sulfure de carbone et effectué la réaction en présence d'un excès de benzène. D'autre part, la cétone obtenue, au lieu d'être distillée, a été purifiée par lavage sous l'eau chaude puis par cristallisation directe dans l'alcool.

Dans un ballon d'un litre, on introduit 143 gr. de chlorure d'*ortho*-chlorobenzoyle et 250 gr. de benzène anhydre. On y ajoute 120 gr. de chlorure d'Aluminium pulvérisé, par petites portions et en agitant. Il se produit un dégagement assez vif de gaz chlorhydrique en même temps qu'un échauffement de la masse. Il faut attendre que la réaction soit calmée avant de procéder à de nouvelles additions de chlorure d'Aluminium; quand tout ce sel d'Aluminium a été ajouté, on chauffe à la température de 90° pendant 10 heures. On laisse alors refroidir et on verse le produit obtenu dans l'eau glacée additionnée d'acide chlorhydrique. La cétone reste en solution dans l'excès de benzène. On décante cette solution benzénique surnageante et on la lave 3 fois avec 25 cm³ desoude à 10 %. Les solutions sodiques réunies et acidifiées par de l'acide chlo-

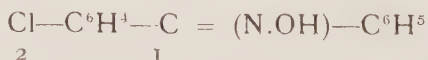
rhydrique concentré laissent déposer un précipité blanc que l'on essore et sèche. Son poids est de 18 gr. Après recristallisation dans l'eau, il fond à 141°. Il s'agit donc d'acide *ortho*-chlorobenzoiïque provenant du chlorure qui n'est pas entré en réaction.

On fait d'autre part passer un courant de vapeur d'eau dans la solution benzénique contenant la cétone afin d'en chasser le benzène. On obtient alors un résidu brun qui se prend en masse par refroidissement. On le purifie en le fondant 2 à 3 fois sous de l'eau distillée bouillante et en refroidissant rapidement, tout en agitant afin d'obtenir une masse granuleuse. On essore le produit granuleux et après dessiccation on le dissout dans l'alcool à 95° bouillant avec addition de noir animal. La cétone cristallise par refroidissement.

On obtient ainsi 150 gr. de cétone pure, soit 85 % du rendement théorique.

L'*ortho*-chlorobenzophénone se présente sous forme de cristaux incolores solubles dans l'alcool, l'éther, le benzène, l'éther de pétrole, fusibles à 46°. Montagne et Koopal (30) indiquent un point de fusion de 45°5.

Oxime de l'ortho-chlorobenzophénone



On dissout 14 gr. 45 de cétone dans 50 c³ d'alcool et on y ajoute une solution de 5 gr. 60 de chlorhydrate d'hydroxylamine dans son poids d'eau et de 6 gr. 70 d'oxyde de Zinc. On chauffe 16 heures à l'ébullition à reflux. Une partie de l'oxyde de Zinc reste indissoute. On filtre le liquide bouillant, et on lave 3 fois l'oxyde de Zinc resté sur le filtre à l'alcool à 95° bouillant. Le filtrat fortement concentré laisse déposer la majeure partie de l'oxime sous forme d'une masse huileuse.

Le reste est précipité par l'eau. Cette masse se solidifie par refroidissement et est séparée par essorage.

Le produit ainsi obtenu est impur et renferme presque toujours, comme l'a montré Billon (31), du Zinc à l'état de chlorozincate d'oxime très probablement. Pour éliminer ce Zinc on met à digérer l'oxime au bain-marie pendant 1/2 heure avec de la lessive de soude étendue de 2 fois son volume d'eau. Après refroidissement on ajoute de l'acide acétique en léger excès et on effectue une nouvelle digestion d'1/2 heure.

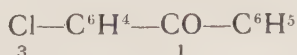
L'oxime se présente d'abord sous forme d'une masse huileuse : elle se solidifie par refroidissement dans la glace. On la recueille et on la purifie par cristallisation dans l'alcool à 95°.

On obtient ainsi 11 gr. 70 d'oxime pure soit un rendement de 75 %.

Elle fond à 122-123° (bloc). Montagne et Koopal (32) indiquent le point de fusion de 121°.

Cette oxime est peu stable ; abandonnée à elle-même elle se transforme peu à peu en une masse jaune visqueuse dans laquelle on retrouve de la chloro 2 benzophénone.

*Mé*ta-chlorobenzophénone



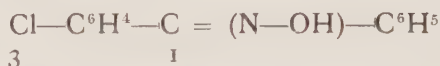
Hantsch (33) et Montagne (34) ont obtenu cette cétone par condensation du chlorure de *mé*ta-chlorobenzoyle avec le benzène en solution dans le sulfure de carbone, en présence de chlorure d'Aluminium. Nous l'avons préparée ici à partir de 117 gr. de chlorure de *mé*ta-chlorobenzoyle, 300 gr. de benzène sec et 90 gr. de chlorure d'aluminium en suivant la technique décrite pour l'*ortho*-chlorobenzophénone.

Nous avons obtenu ainsi 130 gr. 5 de cétone pure correspondant à 88% du rendement théorique.

C'est une poudre cristalline blanche, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène, l'éther de pétrole, fusible à 83° au bain de mercure. Hantsch (33) indique 82-83°.

On a retiré également de la réaction 5 gr. 70 d'un corps, F = 155°, représentant l'acide *mé*ta-chlorobenzoïque provenant du chlorure non entré en réaction.

*Oxime de la mé*ta-chlorobenzophénone



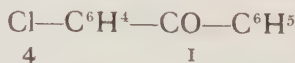
On l'a obtenue en chauffant 115 gr. de *mé*ta-chlorobenzophénone en solution dans 500 cm³ d'alcool à 95°, avec 50 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 50 gr. d'eau et 65 gr. d'oxyde de Zinc. L'opération a été conduite comme dans le cas de l'oxime de l'*ortho*-chlorobenzophénone.

Le produit obtenu a été cristallisé dans l'alcool à 95°. Il s'est déposé 102 gr. d'oxime pure, soit 83 % du rendement théorique.

C'est une poudre cristalline incolore F = 133° (bloc). Ce serait donc la forme stable de l'oxime. En effet, Hantsch (33) a montré que cette oxime existait sous deux formes : une forme α stable, F = 132-133°, et une forme β labile, F = 105-108°.

Elle se décompose peu à peu en laissant un résidu de *mé*ta-chlorobenzophénone.

Para-chlorobenzophénone



Merz et Kollaritz (35) ont préparé la *para*-chlorobenzophénone en chauffant un mélange équimoléculaire d'acide benzoïque et de monochlorobenzène en présence d'anhydride

phosphorique. Wegerhoff (36), puis Gomberg et Cone (37) et Montagne (38-39) l'ont obtenue par condensation du chlorure de benzoyle avec le chlorobenzène en présence de chlorure d'Aluminium. Enfin Demuth et Dittrich (40) ont réalisé sa préparation en traitant le chlorure de *para*-chlorobenzoyle par le benzène en présence de chlorure d'Aluminium.

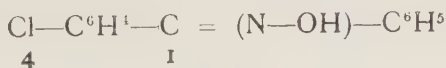
Le procédé que nous avons choisi a été la condensation du chlorure de benzoyle avec le chlorobenzène.

140 gr. 5 de chlorure de benzoyle (1 molécule) et 338 gr. de chlorobenzène correspondant à 3 fois la quantité théoriquement nécessaire ont été chauffés à 100-110° pendant 10 heures en présence de 135 gr. de chlorure d'aluminium (1 molécule). L'opération a été conduite comme dans le cas des cétones *ortho* et *méta*-chlorées. On a obtenu finalement après cristallisation dans l'alcool dilué, 188 gr. de *para*-chlorobenzophénone pure, soit 88 % du rendement théorique.

La cétone se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche fusible à 77-78° (bain de mercure).

Nous avons retiré de la solution de cétone brute au moyen de la soude à 10 % et précipitation de cette solution par l'acide chlorhydrique concentré, 10 gr. 50 d'un corps blanc fusible à 121° qui a été identifié comme étant de l'acide benzoïque provenant du chlorure non transformé.

Oxime de la para-chlorobenzophénone



On a utilisé pour la préparation de cette oxime 120 gr. de cétone, 52 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine, 450 c³ d'alcool à 95°, 52 gr. d'eau et 65 gr. d'oxyde de Zinc en opérant dans les conditions déjà indiquées.

Après cristallisation dans l'alcool à 95° on a obtenu 107 gr. d'oxime pure, ce qui correspond à 82 % du rendement théorique.

Elle fond à 156°. C'est donc la forme stable, car ainsi que l'ont montré Demuth et Dittrich (40), elle existe sous deux formes : une forme α , stable, fondant à 155-156°, déjà préparée par Beckman et Wegerhoff (41), et une forme β , labile, fondant à 95°.

Cette oxime abandonnée à elle-même se décompose en laissant un résidu de *para*-chlorobenzophénone.

BIBLIOGRAPHIE

- (28) M.A. BEHAL, *Bull. Soc. Chim.* 3^e série, t. 13, 1895,
p. 835.
 - (29) OVERTON, *Ber.* 26, 29.
 - (30) MONTAGNE et KOOPAL, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 29,
136.
 - (31) BILLON, *Thèse Doctorat es-sciences, Paris*, 1927.
 - (32) MONTAGNE et KOOPAL, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 29,
143.
 - (33) HANTSCH, *Ber.* 24. 57.
 - (34) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 26. 263.
 - (35) MERZ et KOLLARITZ, *Ber.* 6. 547.
 - (36) WEGERHOFF, *Lieb. Ann.* 252. 6.
 - (37) GOMBERG et CONE, *Ber.* 39. 3274. 3278.
 - (38) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 26. 162.
 - (39) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 26. 263.
 - (40) DEMUTH et DITTRICH, *Ber.* 23. 3609-3610.
 - (41) BECKMAN et WEGERHOFF, *Lieb. Ann.* 252. 7.
-

CHAPITRE III

Ce chapitre est réservé à la préparation des 3 dérivés isomères monochlorés du benzhydrol et à leurs halogénures.

PRÉPARATION DES 3 DÉRIVÉS ISOMÈRES MONOCHLORÉS DU BENZYHYDROL

Le procédé le plus avantageux et le plus utilisé pour préparer les dérivés monchlorés $\text{Cl}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{CHOH}-\text{C}^6\text{H}^5$ du benzhydrol, consiste à hydrogéner les monochlorobenzophénones. Le mode d'hydrogénation varie suivant les auteurs. Montagne (42) puis Koopal (43) ont utilisé l'amalgame de sodium. Peu après, Montagne (44) d'abord seul, puis en collaboration avec Van Charatante (45) a employé la potasse alcoolique. Cohen (46) a eu recours à l'amalgame d'Aluminium. Enfin Bachman (47) a obtenu le *para*-chlorobenzhydrol par réduction photochimique de la *para*-chlorobenzophénone au moyen de l'alcool isopropylique et de l'isopropylate de sodium.

En 1925 Tchitchibabine et Chessler (48) ont réalisé par une autre voie la préparation de ces hydrols en faisant réagir le bromure de phenylmagnésium sur les monochlorobenzaldéhydes. C'est au procédé qui recourt à l'hydrogénation des cétones que nous nous sommes arrêtés. Nous avons utilisé comme réactif d'une part la potasse alcoolique, de l'autre le magnésium en présence d'alcool éthylique.

1° *Hydrogénation au moyen de la potasse en solution
dans l'alcool*

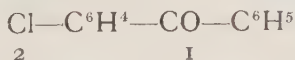
Zagumeny (49) avait obtenu le benzhydrol en faisant bouillir la benzophénone avec une solution alcoolique de potasse caustique :



Il supposait que la transformation du groupe cétonique en groupe alcoolique était due à une intervention particulière de l'alcool. Montagne (44) puis Van Charante (45) ont repris cette méthode et l'ont appliquée à l'hydrogénation des monochlorobenzophénones. Ils ont admis également que l'alcool est l'agent d'hydrogénation. La technique qu'ils ont décrite et que nous avons utilisée est la suivante :

On chauffe 5 gr. de cétone en solution dans 50 c³ de solution alcoolique de potasse caustique (1 gr. de potasse pour 5 c³ d'alcool) pendant 2 jours à l'ébullition. On verse le produit de la réaction dans l'eau. On élimine l'alcool par chauffage avec le bain marie, puis on neutralise la potasse par l'acide chlorhydrique. On obtient ainsi un produit solide brunâtre que l'on essore, sèche et fait cristalliser dans l'éther de pétrole.

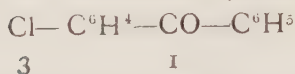
Ortho-chlorobenzhydrol



Nous avons employé 50 gr. d'*ortho*-chlorobenzophénone et 500 c³ de solution alcoolique de potasse caustique et obtenu 44 gr. 20 d'*ortho*-chlorobenzhydrol pur. Ce chiffre correspond à 88 % du rendement théorique.

L'*ortho*-chlorobenzhydrol se présente sous forme de petits cristaux incolores fusibles à 67°. Montagne et Van Charante (45) indiquent 65° et Cohen (46) 67°.

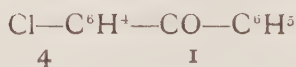
Meta-Chlorobenzhydrol



40 gr. de *mé*ta-chlorobenzophénone on été chauffés avec 400 c³ de solution de potasse alcoolique. Après neutralisation de la solution alcaline, on a obtenu une masse visqueuse brune se solidifiant lentement. Par cristallisation dans l'éther de pétrole on en a retiré 30 gr. 20 d'hydrol pur soit 75 % du rendement théorique.

Le *mé*ta-chlorobenzhydrol ainsi obtenu fond à 41°. Montagne Van Charante (45) indiquent F = 40° et Cohen (46) F = 38°.

Para-Chlorobenzhydrol

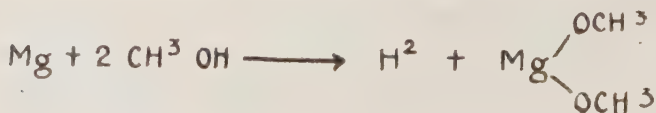


On a utilisé pour sa préparation 30 gr. de *para*-chlorobenzophénone et 300 c³ de solution alcoolique de potasse. Après cristallisation dans l'éther de pétrole, on a obtenu 24 gr. 20 d'hydrol pur soit 80 % du rendement théorique.

C'est une poudre cristalline incolore. F = 62-63°. Montagne (44) indique F = 62° et Cohen (46) F = 67°5.

2° *Hydrogénation des monochlorobenzophénones par le magnésium et l'alcool éthylique*

Emerich Szarvasy (50) en 1897, puis Tissier et Grignard (51) en 1901 ont montré que l'alcool méthylique réagit sur le magnésium pour donner un alcoolate de magnésium, en même temps que se produit un dégagement d'hydrogène :



Cette réaction très vive si on opère à l'ébullition, se produit également à la température ordinaire. Peu après Meunier (52) confirmait ces résultats; plus récemment Zechmeister et Rom (53) appliquaient cette réaction en vue de l'hydrogénation de différentes cétones en alcools secondaires. Ils obtenaient ainsi le benzhydrol à partir de la benzophénone avec un rendement de 90 %.

Après avoir vérifié l'action du magnésium sur l'alcool méthylique, Meunier (52) essaya de faire réagir ce métal sur l'alcool éthylique. Il n'obtint aucun résultat avec le magnésium seul. Il eut alors l'idée d'utiliser un amalgame de mercure et de magnésium qu'il préparait en traitant dans une atmosphère de gaz carbonique 100 gr. de mercure par 5 à 10 gr. de tournure de magnésium. L'alcool fut attaqué rapidement par cet amalgame à la température ordinaire avec formation

d'éthylate de magnésium $\text{Mg} \begin{array}{l} \diagup \text{OC}^2\text{H}^5 \\ \diagdown \text{OC}^2\text{H}^5 \end{array}$ et dégagement d'hydrogène.

Cette réaction fut alors appliquée à la réduction d'un certain nombre de corps tels que la benzaldéhyde, l'acétone et même des halogénures d'alcoyles; ces derniers furent transformés en hydrocarbures saturés.

En 1908, Salkind (54) au cours de recherches ayant en vue certaines condensations des éthers-sels des acides organiques bromés avec le magnésium constata que ces esters catalisent l'action du magnésium sur l'alcool éthylique; le bromure de méthyle, l'iodure de méthyle, le bromoforme, le chloroforme etc... se comportent de même.

Mikhailenko et Mouchinsky (55) peu de temps après montrèrent que le magnésium peut réagir énergiquement sur l'alcool éthylique en présence de certains adjuvants parmi lesquels ils citent les chlorures de zinc, de fer, de cadmium, de

mercure, de cobalt, de nickel, de cuivre, d'étain, de manganèse, d'or et de platine. Ils réussirent, en s'aidant de ces catalyseurs, à hydrogéner un certain nombre de corps en milieu neutre, notamment le nitrobenzène en azoxybenzène, l'acétone en hydrate de pinacone, l'iodoforme en méthane. Ces dernières années Terentieff (56) reprit l'étude de l'action du magnésium sur l'alcool et il réussit à faire réagir ces deux corps sans catalyseurs, mais à la température de 250° . Il conclut à la nécessité d'utiliser un alcool rigoureusement absolu et du magnésium bien sec.

Il résulte donc de ces travaux que le magnésium, réagissant sur l'alcool éthylique est capable de donner de l'hydrogène et de l'éthylate de magnésium, et que pratiquement il est nécessaire d'utiliser un catalyseur. Nous avons essayé d'utiliser cette source d'hydrogène pour préparer les monochlorobenzhydrols à partir des monochlorobenzophénones en utilisant comme adjuvant le bichlorure de mercure. Le résultat a été tout à fait satisfaisant.

Le mode opératoire qui a été adopté est le suivant : 10 gr. 85 de cétone soit $1/20^{\circ}$ de molécule sont dissous dans 40 c³ d'alcool rigoureusement sec. On y ajoute 2 gr. 50 de magnésium dégraissé à l'éther de pétrole et séché à l'étuve, puis 0 gr. 20 de bichlorure de mercure. Dès l'addition du chlorure mercurique, il se produit un dégagement gazeux. On chauffe alors à douce ébullition jusqu'à ce que le magnésium ait disparu, ce qui demande environ 15 à 20 heures. Par refroidissement, il se dépose une masse gris violacée. On ajoute 50 c³ d'eau et on chasse ensuite l'alcool par distillation : le résidu obtenu est repris par l'acide chlorhydrique dilué pour détruire l'alcoolate de magnésium formé au cours de la réaction et l'on épuise à trois reprises par l'éther. On sèche la solution éthérée recueillie sur le sulfate de sodium anhydre, puis on

évapore l'éther. On obtient ainsi un résidu huileux cristallisant assez facilement. On essore les cristaux pour les séparer de l'huile qui les imprègne et on les fait recristalliser dans l'éther de pétrole.

Ortho-chlorobenzhydrol

On a obtenu à partir de 10 gr. 85 d'*ortho*-chlorobenzophénone, 8 gr. d'*ortho*-chlorobenzhydrol soit 73 % du rendement théorique.

Il fond à 66° (bain de mercure).

Méta-chlorobenzhydrol

Cet hydrol a été préparé dans les mêmes conditions. 10 gr. 85 de *méta*-chlorobenzophénone ont donné 7 gr. 25 de *méta*-chlorobenzhydrol soit 66 % de la quantité théorique.

Il fond à 41° (bain de mercure).

Para-chlorobenzhydrol

10 gr. 85 de *para*-chlorobenzophénone ont fourni 7 gr. 80 de *para*-chlorobenzhydrol (70 % du rendement théorique). F = 63° (bain de mercure).

Chlorures de Monochlorobenzhydrole

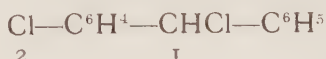


Les trois chlorures isomères de monochlorobenzhydrole ont été préparés en faisant passer un courant de gaz chlorhydrique pendant 2 heures dans une solution d'hydrol dans le benzène selon la technique indiquée par Montagne (57) pour la préparation de l'ester chlorhydrique du benzhydrol.



Le liquide se trouble par suite de la formation d'eau. On décante la solution benzénique, chasse l'acide chlorhydrique par un courant de gaz carbonique et sèche sur le sulfate de sodium anhydre. On distille ensuite le dérivé halogéné sous pression réduite.

Chlorure d'*ortho*-chlorobenzhydryle



Ce chlorure a été obtenu à partir de 15 gr. d'*ortho*-chlorobenzhydrol, en solution dans 30 c³ de benzène. La solution benzénique de chlorure évaporée a fourni 15 gr. 50 du dérivé halogéné cherché soit 95,5 % du rendement théorique.

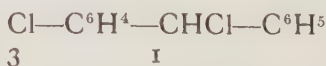
C'est un liquide légèrement jaunâtre bouillant à 179-180° sous 18 mm. Ce chlorure a déjà été préparé par Norris et Banta (58). D'après ces auteurs il se décomposerait au-dessus de 90°. Or celui que nous avons obtenu distillait parfaitement à température constante.

Dosage du chlore de la fonction ester.

Ce dosage a été effectué par la méthode de Schulze (59). Celle-ci consiste à faire bouillir le chlorure pendant 2 heures avec une solution alcoolique de nitrate d'argent.

Substance = 0.8410; ClAg = 0.5030 soit Cl % = 14.79; calculé pour C¹³H¹⁰Cl², Cl % = 14.94.

Chlorure de *meta*-chlorobenzhydryle



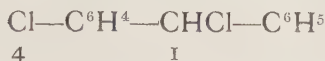
On a utilisé pour sa préparation 15 gr. de *méta*-chlorobenzophénone. Le poids d'ester distillé a été de 14 gr. 95 correspondant à 92 % du rendement théorique.

C'est une huile jaunâtre distillant à 193° sous 23 mm. Norris et Blacke (60) ont préparé ce chlorure mais ils n'indiquent pas son point d'ébullition.

Dosage du chlore de la fonction ester.

substance = 0.7340, ClAg = 0.4405, soit Cl % = 14.84 calculé pour C¹³H¹⁰Cl² Cl % = 14.94.

Chlorure de *para*-chlorobenzhydryle



15 gr. de *para*-chlorobenzhydrol ont donné 15 gr. de chlorure. (92 % du rendement théorique).

C'est une huile légèrement colorée en jaune, bouillant à 181°, sous 15 mm. Norris et Banta (58) indiquent 172-173°.

Dosage du chlore de la fonction ester.

substance = 0.8150, ClAg = 0.4860, soit Cl % = 14.75, calculé pour C¹³H¹⁰Cl² Cl % = 14.94.

Bromures de monochlorobenzhydryle



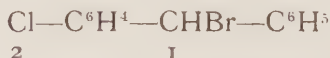
Nous avons d'abord essayé de préparer les trois bromures isomères de monochlorobenzhydryle par chauffage des hydrols halogénés avec l'acide bromhydrique selon la technique indiquée par Courtot (61) pour la préparation du bromure de benzhydryle. Par la suite le mode opératoire a été modifié; nous avons employé le mélange des acides bromhydrique et acétique. Les rendements ainsi obtenus ont été supérieurs à ceux qu'avait fournis l'acide bromhydrique seul.

Nous avons opéré de la façon suivante :

25 gr. d'hydrol sont chauffés avec un mélange de 100 gr. d'acide bromhydrique et de 30 gr. d'acide acétique pendant 1 heure à l'ébullition. Il se forme une huile brune surnageante : on la recueille par décantation la lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis on rassemble tout le produit insoluble au moyen d'éther. La solution obtenue est séchée sur le sulfate de sodium anhydre et le produit final distillé sous pression réduite.

Les bromures ainsi obtenus semblent moins stables que les dérivés chlorés correspondants et donnent à l'analyse des chiffres un peu faibles pour le brome ; ce fait peut provenir d'une altération partielle au cours de la distillation.

Bromure d'*ortho*-chlorobenzhydryle



25 gr. d'*ortho*-chlorobenzhydrol ont donné 25 gr. de bromure soit 79 % du rendement théorique.

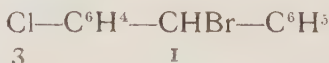
C'est une huile visqueuse jaunâtre, bouillant à 191-195° sous 15 mm.

Dosage du Brome :

Il a été effectué sur le produit brut de la distillation.

substance = 0.7590, BrAg = 0.4850, soit Br % = 27.19 ; calculé pour $\text{C}^{13}\text{H}^{10}\text{ClBr}$ Br % = 28.41.

Bromure de *meta*-chlorobenzhydryle



Il a été préparé à partir de 25 gr. de l'hydrol chloré cor-

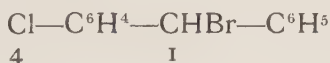
respondant. Le poids de bromure obtenu a été de 25 gr. (79 % du rendement théorique).

C'est une huile jaune, visqueuse, bouillant à 191-194°, sous 15 mm.

Dosage du Brome :

substance = 0.9320, BrAg = 0.6070 soit Br % = 27.71 % calculé pour $C^{13}H^{10}ClBr$ Br % = 28.41.

Bromure de *para*-chlorobenzhydryle



Nous avons obtenu, à partir de 25 gr. d'hydrol, 26 gr. 10 de bromure, soit 80 % du rendement théorique.

C'est une huile jaune visqueuse bouillant à 210-212° sous 15 mm.

Dosage du Brome :

substance = 0.8315, BrAg = 0.5430, soit Br % = 27.79; calculé pour $C^{13}H^{10}ClBr$ Br % = 28.41.

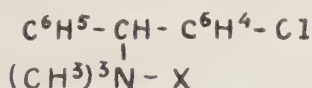
substance = 0.9320, BrAg = 0.6070 soit Br % = 27.71 %; calculé pour $C^{13}H^{10}ClBr$ Br % = 28.41.

BIBLIOGRAPHIE

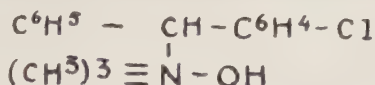
- (42) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 26, 266.
 - (43) KOOPAL, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 34, 159-161.
 - (44) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 27, 335.
 - (45) MONTAGNE VAN CHARENTE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*,
31, 311-312.
 - (46) COHEN, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 38, 115.
 - (47) BACHMAN, *Am. Ch. Soc.* 55, 1933 391-395.
 - (48) TCHITCHIBABINE et CHESSLER, *J. Soc. Phys. Chim. R.*
T. 56, 149-152 1925.
 - (49) ZAGUMENY, *Lieb. Ann.* 184-174.
 - (50) EMERICH SZARVASY, *D. Ch. G.* t. 30, 806. 26-4-97.
 - (51) TISSIER et GRIGNARD, *C.R.* 132, 885, 1901.
 - (52) MEUNIER, *Bull. Soc. Chim.* (3) 27, 294, 1902.
 - (53) ZECHMEISTER et ROM, *Ann. Ch. Soc.* t. 468, 117-132.
 - (54) SALKIND *J. Soc. Phys. Chim. R.* t. 38, 760-761, 1906.
 - (55) MIKHAILENKO et MOUCHINSKY, *J. Soc. Phys. Chim. R.*
t. 41, 319-322 1909.
 - (56) TERENTIEFF, *Bull. Soc. Chim.* (4) 35, 1145.
 - (57) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 25, 404.
 - (58) NORRIS et BANTA, *Am. Ch. Soc.* 50 - 1807.
 - (59) SCHULZE, *Ber.* 17 11884) 1675.
 - (60) NORRIS et BLACKIE, *Am. Ch. Soc.* 50, 1812.
 - (61) COURTOT, *Ann. Chimie* (9) 5, 80.
-

DEUXIEME PARTIE

La deuxième partie de cet exposé comprend un ensemble de recherches relatives à la préparation des halogénures quaternaires de triméthylchlorobenzhydrylammonium :



à leur transformation en hydroxydes quaternaires :



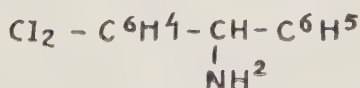
puis à l'étude de la décomposition spontanée de ces derniers.

CHAPITRE PREMIER

Nous décrirons ici :

- La préparation des monochlorobenzhydrylamines.
- La préparation des dérivés N-diméthylés de ces amines.
- La préparation des halogénométhylates des N-diméthyl-monochlorobenzhydrylamines.

A) *Préparation des monochlorobenzhydrylamines*



Les monochlorobenzhydrylamines ont été obtenues par réduction des oximes des monochlorobenzophénones.

Il existe de nombreux procédés de réduction des oximes en amines primaires, mais tous ne sont pas applicables à notre cas particulier, en raison de la présence d'un atome de chlore dans la molécule. Valette (62) a préparé la méta et la *para*-chlorobenzhydrylamine en réduisant les oximes des monochlorobenzophénones correspondantes par l'amalgame de sodium en milieu acétique. Nous avons préféré recourir à l'emploi du zinc et de l'acide acétique, procédé déjà employé par Wegerhoff (63), Kerp (64), Schmidt et Stuzel (65) pour la réduction de l'oxime de la fluorénone, ainsi que par Alessandri (66) pour transformer en benzyhdrylamine l'ether méthylique de l'oxime de la benzophénone. Au moment où nous terminions ce travail, nous avons eu connaissance d'une publication d'Ingold et Wilson (67) relative à la préparation de la *para*-chlorobenzhydrylamine. Ces auteurs réduisent dans ce but l'oxime de la *para*-chlorobenzophénone par le zinc et l'acide acétique, mais ils opèrent à chaud et n'obtiennent qu'un rendement de 60 à 70 % alors que par le procédé décrit ci-après, la réduction se fait à froid avec un rendement de 92 %.

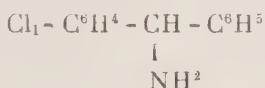
Le mode opératoire que nous avons adopté est le suivant :

1 molécule d'oxime soit 2,31 gr. est dissoute dans 1000 c³ d'acide acétique et on y ajoute, par petites portions, 300 gr. de poudre de zinc, en évitant toute élévation de température. On abandonne le tout à la température du laboratoire jusqu'à ce que l'oxime ait complètement disparu, ce dont on s'assure en diluant une prise d'essai par une grande quantité d'eau. Il ne doit plus se former de trouble notable. On sépare alors par essorage l'excès de zinc et l'acétate de zinc qui s'est déposé, et on lave à l'eau acidulée d'acide acétique. Les filtrats sont réunis, et on élimine la majeure partie de l'acide acétique par

distillation sous pression réduite. Le résidu de la distillation est additionné de 2 à 3 fois son volume d'acide chlorhydrique concentré. Le chlorhydrate de chlorobenzhydrylamine cherché précipite sous forme de flocons blancs. On laisse déposer 12 heures et on essore ce sel que l'on fait ensuite cristalliser dans l'eau chaude avec décoloration au noir animal.

On peut isoler l'amine primaire de son chlorhydrate, mais cela n'est pas nécessaire, le chlorhydrate pouvant être employé directement en vue de la méthylation.

Ortho-Chlorobenzhydrylamine



111 gr. d'oxime de l'*ortho*-chlorobenzophénone réduits par 250 gr. de zinc en présence de 1250 c³ d'acide acétique ont donné 95 gr. 50 de chlorhydrate d'*ortho*-chlorobenzhydrylamine (rendement de 82 %).

Ce chlorhydrate forme de petites aiguilles incolores solubles dans l'eau, l'alcool, insolubles dans l'éther et le benzène. F = 277-278° dec. (bloc).

Analyse. — Dosage du chlore ionisable.

$$\text{substance} = 0.5820; \text{ClAg} = 0.3270 \text{ soit } \text{Cl}\% = 13.89.$$

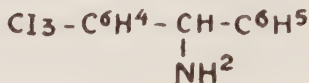
Dosage d'Azote (Kjeldahl).

$$\begin{aligned} \text{substance} &= 0.4805, \text{SO}^4\text{H}^2 \quad 0.1020 \text{ " } = 18 \text{ cm}^3,4 \text{ soit N } \% \\ &= 5.46; \text{calculé pour } \text{C}^{13}\text{H}^{13}\text{NCl}^2 \text{ Cl } \% = 5.51. \end{aligned}$$

Pour obtenir l'amine, on la libère de son chlorhydrate par la soude, puis on l'extrait à l'éther et on la distille sous pression réduite.

C'est une huile incolore presque insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques. Eb = 213-214° sous 12 mm. Cette amine n'a pas été décrite jusqu'à ce jour.

Méta-chlorobenzhydrylamine



Par réduction de 110 gr. d'oxime de la *méta*-chlorobenzophénone, au moyen de 250 gr. de poudre de zinc, et de 1250 c³ d'acide acétique, on a obtenu 110 gr. de chlorhydrate de *méta*-chlorobenzhydrylamine (rendement 90 %).

Ce chlorhydrate se rapproche par son aspect et ses solubilités de l'isomère ortho. F = 274° dec. (bloc). Valette (62) indique F = 275-276°.

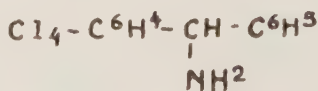
Analyse. — Dosage du chlore ionisable.

substance = 0.5765, ClAg = 0.3250 soit Cl % = 13.95.

Dosage d'azote (Kjeldahl).

substance = 0. gr. 2520, SO⁴H² 0.1020ⁿ = 9, c³8, soit N % = 5.55.
calculé pour C¹³H¹³NCl², Cl % = 13.97, N % = 5.51.

Para-chlorobenzhydrylamine



On a obtenu au départ de 126 gr. 5 d'oxime de la *para*-chlorobenzophénone, 350 gr. de poudre de zinc et 1500 c³ d'acide acétique, 128 gr. de chlorhydrate de *para*-chlorobenzhydrylamine (rendement : 92 %).

Il présente sensiblement les mêmes caractères que ses isomères déjà décrits. $F = 270^{\circ}$ dec. (bloc). Valette (62) indique $F = 268-269^{\circ}$. Ingold et Wilson (67) $F = 304-305^{\circ}$.

Analyse. — Dosage du chlore ionisable.

substance = 0 gr. 6970, $\text{ClAg} = 0$ gr, 3910, soit $\text{Cl} \% = 13.88$.

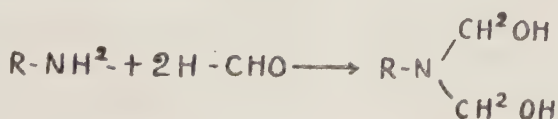
Dosage d'azote (Kjeldahl).

substance = 0.3910, SO^4H^2 0,1020ⁿ = 15 c³ soit $\text{N} \% = 5.47$;
calculé pour $\text{C}^{13}\text{H}^{13}\text{NCl}^2$ $\text{Cl} \% = 13.97$; $\text{N} \% = 5.51$.

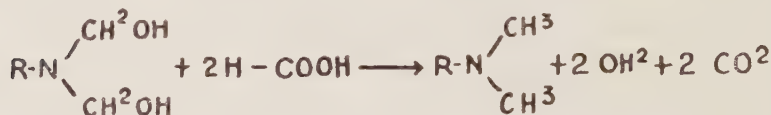
B) Transformation des trois chlorobenzhydrylamines primaires en dérivés diméthylés à l'azote.

La transformation des amines primaires décrites ci-dessus et répondant à la formule $\text{Cl}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{CH}(\text{NH}^2)-\text{C}^6\text{H}^5$, en amines tertiaires N diméthylées $\text{Cl}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}^3)^2)-\text{C}^6\text{H}^5$ a été effectuée par la méthode de méthylation formique. Celle-ci a permis à M. Sommelet (68) de transformer la benzhydrylamine elle-même et ses homologues monométhylés dans le noyau en amines N-diméthylées; Mesrobian (69) d'autre part, en a fait application à diverses phénoalcoylamines primaires de formule générale $\text{C}^6\text{H}^5-\text{CH}(\text{R})-\text{NH}^2$.

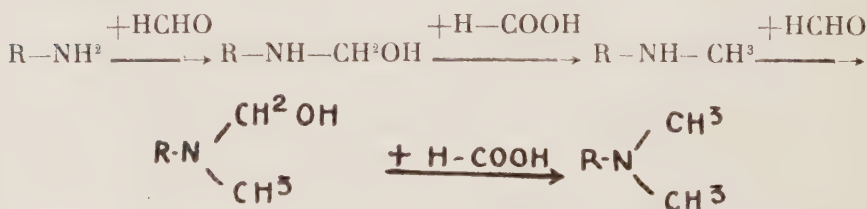
La méthode en question consiste à faire réagir à chaud sur l'amine primaire à métyler un mélange d'aldéhyde et d'acide formique; le mécanisme vraisemblable du mode d'action de ces deux réactions comporte deux phases successives : 1° il y aurait en premier lieu une condensation de l'amine primaire avec deux molécules d'aldéhyde formique, conduisant ainsi à un dérivé diméthylolé à l'azote



2° l'acide formique interviendrait ensuite comme réducteur transformant les groupements $\text{—CH}^2\text{OH}$ en groupements —CH^3 , ce qui donne accessoirement naissance à du gaz carbonique.



A vrai dire, il est assez logique d'admettre que la diméthylation ne se produit pas d'un seul coup, mais résulte de deux monométhylations successives qui se réalisent, la première aux dépens d'un dérivé monométhylolé de l'amine primaire et la seconde sur le dérivé correspondant de l'amine secondaire qui se forme en premier lieu. Le schéma suivant traduit cette hypothèse :

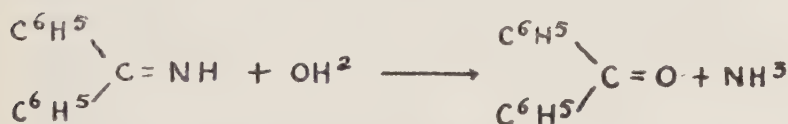
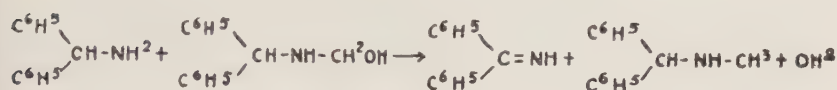


Cette manière de voir rend, d'ailleurs, assez facilement compte d'un fait observé par M. Sommelet lors de la méthylation formique de la benzhydrylamine. Celle-ci, en effet, donne toujours, à côté de l'amine tertiaire attendue, une proportion notable de benzophénone :

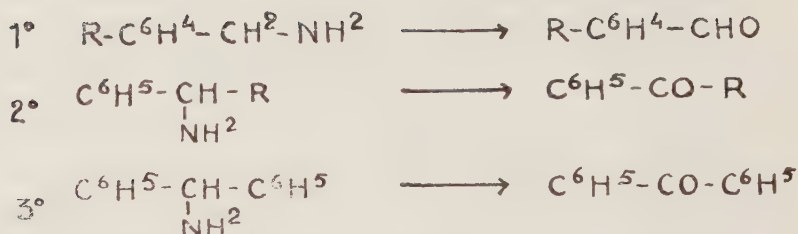


La production de cette cétone ne résulte pas comme il a été vérifié d'une action particulière qu'exercerait le mélange aldéhyde et acide formiques sur l'amine tertiaire produite ; elle semble due à ce qu'un dérivé monométhylolé à l'azote

comme celui de la benzydrylamine $\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}_5 \\ \text{C}^6\text{H}_5 \end{matrix} > \text{CH}-\text{NH}-\text{CH}^2\text{OH}$ avide d'hydrogène serait susceptible de déshydrogéner une molécule d'amine primaire non encore transformée, comme il le fait d'une molécule d'acide formique. Cette action déshydrogénante portant sur le groupe $-\text{CH}-\text{NH}^2$ le transformerait ainsi en groupe imine $-\text{C}=\text{NH}$, générateur après hydrolyse du groupement cétonique $-\text{C}=\text{O}$. La réaction serait alors à formuler de la façon suivante :



En fait, cette production d'un dérivé carbonylé aldéhyde ou cétone, dans lequel le groupement caractéristique est venu prendre la place du groupement $-\text{NH}^2$ présent dans l'amine soumise à la méthylation formique a été observé chaque fois que l'atome de carbone portant la fonction amine se trouve rattaché directement à un noyau benzénique. Les résultats obtenus montrent que, soumise à la méthylation formique, la benzylamine et ses homologues nucléaires fournissent accessoirement l'aldéhyde benzoïque et ses homologues, que les homologues α alcoylés de la benzylamine donnent de même les cétones du groupe de l'acétophénone et les benzydrylamines des cétones du groupe de la benzophénone :



Il semble que pour les derniers cas, si l'on diminue la concentration de l'acide formique et qu'on l'amène à ne plus être que de 30 %, on réalise une condition moins favorable à la formation du composé carbonylé accessoire. Nous avons donc recouru à l'emploi d'un acide de cette teneur, cependant la diméthylation de chacune des trois chlorobenzhydrylamines a été accompagnée de la production de la chlorobenzophénone correspondante.

Dans chacun de ces cas, nous avons mis en œuvre, au lieu des amines primaires libres, les chlorhydrates des trois chlorobenzhydrylamines, ce qui a nécessité l'addition de la quantité équivalente de formiate de sodium.

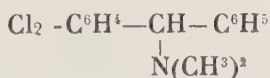
Mode opératoire : On introduit dans un ballon de capacité suffisante 254 gr. de chlorhydrate de benzhydrylamine chlorée (1 mol), 68 gr. de formiate de sodium (1 mol.) 66 gr. de trioxyméthylène (2,20 mol. H-CHO), 107 gr. d'eau, puis 1200 gr. de solution à 30 % d'acide formique (8 mol. environ H-COOH réel). Le ballon est surmonté d'un réfrigérant à reflux, puis on chauffe doucement le mélange; une vive effervescence se déclare bientôt, due à la production de gaz carbonique, on la laisse se produire sans chauffer davantage, puis quand elle se calme, on porte à l'ébullition que l'on maintient pendant 8 heures.

Quand la réaction est terminée, le ballon contient une partie aqueuse surmontée d'une couche huileuse. On alcalinise largement le produit au moyen de soude en refroidissant, puis on extrait au moyen du benzène le liquide huileux séparé. Celui-ci contient la chlorobenzhydrylamine diméthylée cherchée, accompagnée de chlorobenzophénone. On sépare ces deux composés en lavant à l'acide chlorhydrique à 10 % la solution benzénique d'extraction. On obtient donc finalement :

1° une solution aqueuse chlorhydrique contenant l'amine tertiaire cherchée; l'alcalinisation par la soude suivie d'un épuisement à l'éther permettra de l'isoler.

2° une liqueur benzénique qui après dessiccation et évaporation laissera la chlorobenzophénone produite accessoirement.

N—diméthyl *ortho*-chlorobenzhydrylamine



Par méthylation de 60 gr. de chlorhydrate d'*ortho*-chlorobenzhydrylamine au moyen de 15.50 de trioxyméthylène, 16 gr. de formiate de sodium, 25 gr. d'eau et 270 gr. de solution d'acide formique à 30 % on a obtenu 50 gr. 50 d'amine tertiaire, soit 86,5 % du rendement théorique.

Après cristallisation dans l'alcool, cette amine se présente sous la forme de cristaux incolores, insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques. F = 60° (bain mercure).

Chlorhydrate. — On neutralise l'amine par l'acide chlorhydrique à 10 % en présence d'hélianthine, puis on évapore à sec la solution obtenue. Le résidu solide est purifié par cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther.

Ce sel forme des aiguilles incolores solubles dans l'eau, l'alcool, insolubles dans l'éther et le benzène. $F = 239^{\circ}$ dec. (bloc).

ANALYSE. Dosage du chlore ionisable :

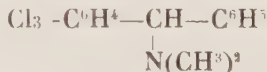
substance = 0,5270, ClAg = 0,2670, soit Cl % = 13,53.

Dosage azote (Kjeldahl) :

substance = 0,3150, SO^4H^2 0,1020ⁿ = 11 c³, soit N % = 4,92, calculé pour $C^{15}N^{17}NCl^2$ Cl % = 12,58, N % = 4,93.

En évaporant la solution benzénique dont il a été question plus haut, on obtient 6 gr. d'*ortho*-chlorobenzophénone; celle-ci cristallisée dans l'alcool fond à 46° seule ou mélangée d'*ortho*-chlorobenzophénone pure.

N—diméthyl-méta-chlorobenzhydrylamine



A partir de 50 gr. 80 de chlorhydrate de *méta*-chlorobenzhydrylamine, de 13 gr. 20 de trioxyméthylène, de 13 gr. 60 de formiate de sodium, de 21 gr. 40 d'eau et de 240 gr. de solution d'acide formique à 30 %, on a isolé 40 gr. 50 d'amine tertiaire (rendement : 82 %).

Cette amine cristallisée de l'alcool se présente sous forme d'une poudre cristalline insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène. $F. = 104^{\circ}$ (bloc).

Chlorhydrate obtenu comme l'isomère précédent puis cristallisé d'un mélange d'alcool et d'éther, il forme de petites aiguilles solubles dans l'eau et l'alcool. $F. = 269-270^{\circ}$ dec. (bloc)

ANALYSE. Dosage du chlore ionisable :

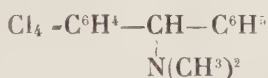
substance = 0,5370; ClAg = 0,2720; soit Cl % = 12,53.

Dosage azote (Kjeldahl) :

substance = 0,1655 ; SO^4H^2 0,1020ⁿ = 5c³,7 soit N% = 4,91.
calculé pour $\text{C}^{15}\text{H}^{17}\text{NCl}^2$, Cl% = 12,58, N % = 4,93.

On a retiré du mélange des produits de la réaction à côté de l'amine tertiaire 7 gr. 05 de *mé*ta-chlorobenzophénone que l'on a caractérisée par son point de fusion de 82° (bain mercure).

N—diméthyl-*para*-chlorobenzhydramine



38 gr. 10 de chlorhydrate de *para*-chlorobenzhydramine traités par 9 gr. 90 de trioxyméthylène, 10 gr. 20 de formiate de sodium, 16 gr. d'eau et 180 gr. de solution d'acide formique à 30 %, ont fourni 29 gr. 80 d'amine tertiaire diméthylée (rendement : 81 %).

Cristallisée dans l'alcool, cette amine se présente sous forme d'une poudre cristalline insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques. F. = 68° (bain de mercure).

Chlorhydrate : obtenu et purifié comme les précédents, ce sel se présente en fines aiguilles incolores solubles dans l'eau et dans l'alcool.

F = 264° dec. (bloc).

ANALYSE. Dosage du chlore ionisable :

substance = 0,4310, ClAg = 0,2185 soit Cl % = 12,54.

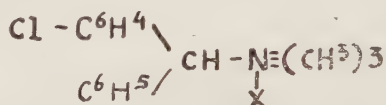
Dosage azote (Kjeldahl) :

substance = 0,2990, SO^4H^2 0,1020ⁿ = 10 c³, 4 soit N% = 4,96.
calculé pour $\text{C}^{15}\text{H}^{17}\text{NCl}^2$ Cl % = 12,58 ; N % = 4,93.

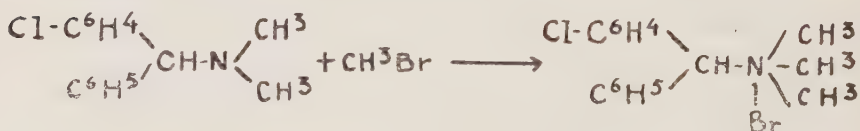
Il se forme à côté de la N-diméthyl *para*-chlorobenzhy-

drylamine 5 gr. 50 de *para*-chlorobenzophénone fusible à 77° (bain de mercure) après cristallisation dans l'alcool.

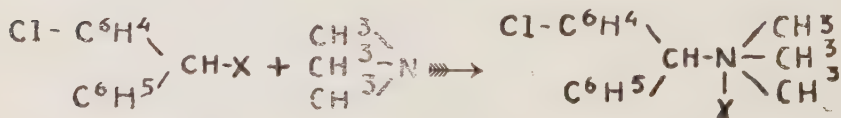
C) *Halogénométhylates des N-diméthyl-mono-chlorobenzhydrylamines :*



Les halogénométhylates des N-diméthyl-*mono*-chlorobenzhydrylamines ont été préparés : soit en faisant agir le bromure de méthyle sur les N-diméthyl mono-chlorobenzhydrylamines.



soit en traitant les chlorures et bromures de monochlorobenzhydryle isomères par la triméthylamine :



1° ACTION DU BROMURE DE MÉTHYLE SUR LES AMINES TERTIAIRES

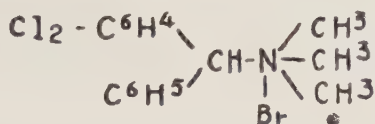
On a fait agir le bromure de méthyle sur les N-diméthyl-mono-chlorobenzhydrylamines soit à 100-110°, soit à la température du laboratoire.

a) *Action du bromure de méthyle en tubes scellés à 100-110°*

On chauffe pendant 15 heures en tube scellé à 100-110°
2 gr. 45 de N-diméthyl-mono-chlorobenzhydrylamine (0,01

mol.) avec 10 c³ d'une solution à 20 % de bromure de méthyle dans le benzène (0,02 mol. environ). Après refroidissement il se dépose des cristaux incolores de sel quaternaire, baignés d'un liquide jaunâtre. On ouvre le tube, on essore les cristaux, on les lave deux fois avec 5 c³ de benzène anhydre et on les fait recristalliser dans un mélange d'alcool et d'éther. On sèche ensuite dans le vide en présence d'anhydride phosphorique.

Bromométhylate de N-diméthyl *ortho*-chlorobenzhydrylamine



Ce sel se forme avec un rendement de 77 %.

Il se présente sous forme d'aiguilles incolores, solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, peu solubles dans l'éther et le benzène. F. = 255-256° dec. (bloc).

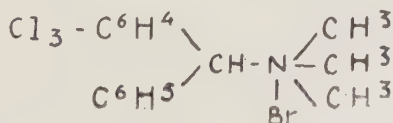
ANALYSE. Dosage du Brome :

substance = 0 gr. 5020, BrAg = 0 gr. 2770 soit Br % = 23.48.

Dosage azote (Kjeldahl) :

substance = 0 gr. 2760, SO⁴H² 0,1020ⁿ = 8 c³, 15 soit N % = 4,10 ; calculé pour C¹⁶H¹⁹NCIBr, Br % = 23,49, N % = 4,11.

Bromométhylate de N-diméthyl*métachlorobenzhydrylamine*



Ce sel a été obtenu avec un rendement de 76 %. Purifié par cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther, il forme des aiguilles incolores solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, insolubles dans l'éther et le benzène. F = 204-205° dec. (bloc).

ANALYSE. Dosage du Brome :

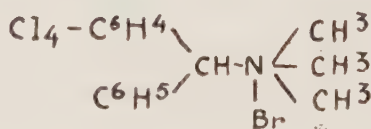
substance = 0,6585, BrAg = 0,3620, soit Br % = 23,39.

Dosage azote (Kjeldahl) :

substance = 0,5260, SO⁴H² 0,1020ⁿ = 14 c³, 95 soit N % = 4,05.

calculé pour C¹⁶H¹⁹NCIBr Br % = 23,49, N % = 4,11.

Bromométhylate de N-diméthylpara-chlorobenzhydramine



Le produit obtenu ici, additionné de lessive de soude dégageait une odeur de triméthylamine. D'autre part, il contenait une quantité de brome intermédiaire entre le bromométhylate de N-diméthylchlorobenzhydramine et le bromhydrate de triméthylamine. Il semble donc qu'il était formé d'un mélange de sel quaternaire et de bromhydrate de triméthylamine.

ANALYSE. Dosage du Brome :

substance : 0,6545, BrAg = 0,7975 soit Br % = 51,85.

calculé pour C¹⁶H¹⁹NCIBr Br % = 23,49.

calculé pour C³H¹⁰NBr Br % = 57,14.

B) *Action du Bromure de Méthyle sur les N-diméthyl-monochloro-benzhydrylamines à la température du laboratoire.*

On laisse en contact dans un flacon bien bouché, ou mieux dans un matras dont le col a été ensuite scellé à la lampe 1/10^e de molécule de N diméthylmonochlorobenzhydrylamine et 2/10^e de molécule de bromure de méthyle en solution dans 3 à 4 fois son poids de benzène sec. Il se dépose peu à peu des cristaux incolores. Lorsque ce dépôt n'augmente plus, ce qui demande environ deux mois, on ouvre le flacon : on essore les cristaux et on les lave au benzène sec. On les purifie ensuite par cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther.

On a pu ainsi obtenir sans peine les trois bromures isomères de triméthylchlorobenzhydrylammonium.

Le dérivé ortho se forme avec un rendement de 77 %.

F = 255-256° dec. (bloc).

Dosage du Brome :

substance = 0,4290, BrAg = 0,2360 soit Br % = 23,41 ; calculé pour C¹⁶H¹⁹NCIBr Br % = 23,49.

Le dérivé méta (rendement 81 %) est fusible à 204-205° dec (bloc).

Dosage du Brome :

substance = 0 gr. 4810, BrAg = 0 gr. 2650 soit Br % = 23,44. calculé pour C¹⁶H¹⁹NCIBr Br % = 23,49.

Le dérivé para (rendement 84 %) forme des aiguilles incolores, hygroscopiques, solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme. F = 157-158° dec. (bloc).

ANALYSE. Dosage du Brome :

substance = 0,6290, BrAg = 0 gr. 3460, soit Br % = 23,40.

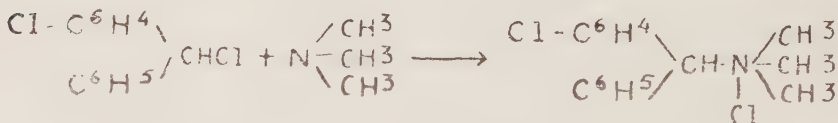
Dosage azote (Kjeldahl) :

substance = 0 gr. 2170, SO^4H^2 0,1020ⁿ = 6 cm³,2 soit N % = 4,09 ; calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{NClBr}$, Br % = 23,49, N% = 4,11.

2° ACTION DES HALOGENURES DE BENZHYDRYLE
SUR LA TRIMÉTHYLAMINE

Les chlorures et bromures de chlorobenzhydryle isomères peuvent être, comme nous l'avons indiqué précédemment, préparés par l'action des hydracides correspondants sur les alcools libres. Comme les rendements obtenus sont satisfaisants, ces composés devenaient le facile point de départ des chlorures et bromures de triméthylmonochlorobenzhydrylammonium.

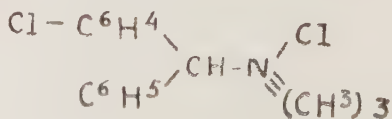
Un chlorure de chlorobenzhydryle par exemple devait réagir sur la triméthylamine de la façon indiquée par l'équation suivante :



Nous avons soumis à l'action de la triméthylamine les divers halogénures dont nous disposions.

A) *Action de la Triméthylamine sur les Chlorures de Chlorobenzhydryle isomères.*

Cette transformation devait conduire aux chlorométhylates du type indiqué ci-dessus, c'est-à-dire répondant à la formule générale :



On a cherché à la réaliser en faisant réagir en tube scellé à 100° - 110° , les chlorures de chlorobenzhydryle sur une solution benzénique de triméthylamine employée en excès.

Le chlorure d'orthochlorobenzhydryle n'a pas donné lieu à une transformation très nette; il a fourni un produit huileux dont, après traitement approprié, il n'a été possible d'isoler que des traces de produit cristallisé.

Le chlorure de métachlorobenzhydryle (3 gr. 50) chauffé avec une solution benzénique de triméthylamine (1 gr. 50) en tube scellé donne facilement naissance au chlorure d'ammonium quaternaire attendu ou chlorométhylate de N-diméthyl-méta-chlorobenzhydrylamine (2 gr. 90, soit rendement de 66 %). On recueille ce sel insoluble dans le benzène par filtration, puis on le fait cristalliser d'un mélange d'alcool et d'éther secs.

Il forme de petits cristaux aiguillés, hygroscopiques, solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme. Il fond à 243 - 244° dec. (bloc).

L'analyse effectuée sur le produit desséché dans le vide en présence d'anhydride phosphorique a donné les résultats suivants :

ANALYSE. Dosage du chlore ionisable :

substance = 0 gr. 3900, ClAg = 0 gr. 1880, soit Cl % = 11,92.

Dosage d'Azote (Kjeldahl) :

substance = 0 gr. 4630, SO^4H^2 0,1020N = 15 cm³, 1 soit N % = 4,65; calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{NCl}^2$ Cl ionisable % = 11,99, N % = 4,73.

Le chlorure de parachlorobenzhydryle traité dans les mêmes conditions, par la triméthylamine a conduit à un chlorure

quaternaire solide, soluble dans le benzène, accompagné d'une petite quantité d'un produit visqueux. Le sel halogéné, recueilli par filtration, peut être débarrassé de l'impureté qui l'accompagne par lavage à l'éther sec. Le rendement est de 86 % environ.

Soumis à la cristallisation dans les mêmes conditions que son isomère métachloré le chloro-méthylate de N-diméthyl-parachlorobenzhydrylamine se présente sous forme de poudre cristalline, fusible à 168-170° (bloc) hygroscopique, soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme.

Le produit séché dans le vide en présence d'anhydride phosphorique a donné à l'analyse les résultats suivants :

ANALYSE. Dosage du chlore ionisable :

substance = 0, gr. 5180, ClAg = 0 gr. 2510, soit Cl % = 11,98.

Dosage d'Azote (Kjeldahl) :

substance = 0 gr. 4100, SO^4H^2 0,1020ⁿ = 13 c³, 5 soit N % = 4,09; calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{NCl}^2$ Cl % = 11,99. N % = 4,11.

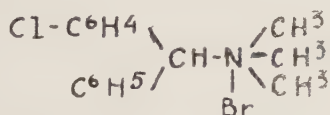
B) Action de la Triméthylamine sur les Bromures de Chlorobenzhydryle isomères.

Cette action fournit aisément les bromométhylates dérivés des trois N-diméthylmonochlorobenzhydrylamines isomères. Elle a été réalisée dans le benzène sec et le contact a été prolongé pendant des temps variables, à la température du laboratoire. On met en contact 5 gr. de bromure de chlorobenzhydryle avec 2 gr. de triméthylamine en solution dans 5 c³ de benzène sec. On scelle ensuite le récipient contenant le mélange et on l'abandonne à lui-même. Des cristaux incolores se déposent peu à peu; quand leur quantité n'augmente plus on les recueille par essorage et on les lave au moyen de 5 c³.

de benzène sec, puis on les met à cristalliser dans un mélange d'alcool et d'éther secs.

Le rendement obtenu est voisin de 75 à 80 %.

Les trois bromures de triméthylmonochlorobenzhydryl-ammonium déjà signalés et de formule :



ont été obtenus de cette manière.

Dérivé ortho : F = 255-256° dec. (bloc.) Teneur en Br % = 23.58.

Dérivé méta : F = 204° dec. (bloc.) Teneur en Br % = 23.44

Dérivé para : F = 158° dec. (bloc.) Teneur en Br % = 23.44

La teneur en brome exigée par la formule $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{NCl Br}$ est de 23.49 %.

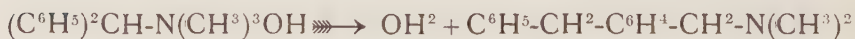
BIBLIOGRAPHIE

- (62) VALETTE, *Thèse de Doctorat en Pharmacie, Paris*, 1926.
 - (63) WEGERHOFF, *Lieb. Ann* 252-36.
 - (64) KERP, *Ber.* 29-231.
 - (65) SCHMIDT et STÜZEL, *Ber.* 41-1246.
 - (66) ALESSANDRI, *R.A.L.* (5) 23-11-258.
 - (67) INGOLD, *Chem. Soc.* 1933, 1493-1505.
 - (68) M. SOMMELET, *Bull. Soc. Chim.* 4^e série, t. 39, 1926, p. 581.
 - (69) MESROBIAN, *Thèse Doctorat en Pharmacie, Paris* 1932.
-

CHAPITRE II

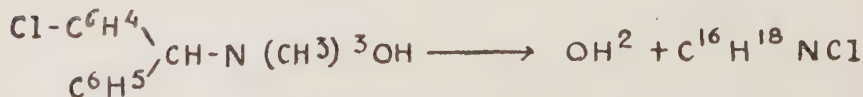
Décomposition des hydrates de triméthylmonochlorobenzhydrylammonium et étude des produits formés.

Ainsi qu'on l'a indiqué dans l'introduction de ce travail, M. Sommelet a constaté que l'hydrate de triméthylbenzhydrylammonium se décompose spontanément dans le vide sec avec perte d'une molécule d'eau et production de N-diméthylbenzylbenzylamine.



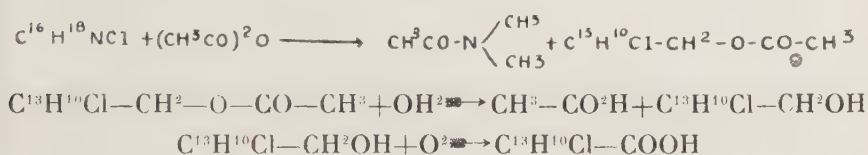
Il était permis de supposer que les trois isomères monochlorés dans le noyau de cet hydrate d'ammonium quaternaire se comporteraient de façon similaire.

Dans le but de vérifier cette hypothèse, nous avons décomposé dans le vide sec les trois hydrates de triméthylmonochlorobenzhydrylammonium résultant de l'action de l'oxyde d'argent humide sur les sels quaternaires halogénés correspondants. Chacun d'eux a donné naissance à une amine répondant à la formule $\text{C}^{16}\text{H}^{18}\text{NCl}$ après perte d'une molécule d'eau :

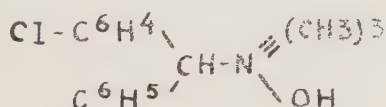


Afin d'essayer de démontrer la constitution de ces trois amines isomères, nous les avons décomposées par l'anhydride acétique, ainsi que l'avait fait M. Sommelet pour l'amine tertiaire provenant de la décomposition de l'hydrate de trimé-

thylbenzhydrylammonium. Nous avons obtenu ainsi trois corps de formule $C^{13}H^{10}Cl-CH^2-O-CO-CH^3$ qui semblent être les esters acétiques des trois alcools benzylbenzyliques chlorés. En effet, ils sont transformés par hydrolyse en acide acétique et en alcools de formule $C^{13}H^{10}Cl-CH^2OH$. Ces alcools oxydés par l'acide chromique donnent trois acides que leur poids moléculaire indique comme étant des acides benzylbenzoïques chlorés.

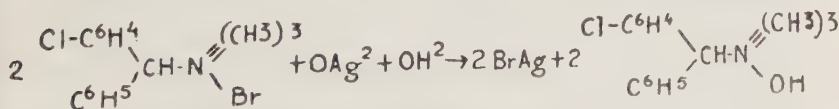


I. -- DÉCOMPOSITION SPONTANÉE DE L'HYDRATE DE TRIMÉTHYLBENZHYDRYLAMMONIUM *ortho*-chloré.



Préparation de l'hydrate.

Ce composé a été obtenu suivant la méthode connue, en faisant réagir l'oxyde d'argent sur le bromure d'ammonium correspondant mis en solution aqueuse :



l'hydrate formé reste en solution.

L'équation indique que pour une molécule gramme, soit 310 gr. 5 de bromure, il faut employer 0,5 molécule gramme

d'oxyde d'argent, soit 116 gr. On en a mis en œuvre une quantité de 136 gr. par molécule-gramme d'halogénure. L'oxyde d'argent a toujours été préparé au moment de l'emploi par précipitation d'une solution de nitrate d'argent au moyen d'un excès d'eau de baryte, suivie d'une filtration et d'un lavage abondant à l'eau.

La transformation en hydrate a été effectuée en dissolvant 20 gr. de bromure quaternaire dans 30 c³ d'eau distillée, puis en y ajoutant 8 gr. d'OAg² employé à l'état humide. Le mélange est ensuite agité mécaniquement jusqu'à disparition de toute trace de brome ionisable, ce qui demande une vingtaine d'heures. Le produit obtenu est filtré à la trompe; le filtre retient le bromure d'argent formé accompagné de l'oxyde d'argent en excès. On lave à l'eau ce résidu insoluble. Les eaux de lavage sont réunies au filtrat primitif et le tout est concentré par évaporation à froid dans le vide sulfurique. Au moment où la dessiccation semble être complète, l'hydrate d'ammonium se présente sous la forme d'une masse visqueuse rendue brunâtre par la présence d'une petite quantité d'argent métallique ou oxydé à l'état colloïdal.

Décomposition de l'hydrate. — Production de l'amine



Le vide sulfurique ne semble exercer sur l'hydrate qu'une action décomposante très lente; celle-ci, par contre, a lieu très aisément dans le vide en présence d'anhydride phosphorique et sous l'influence d'une légère élévation de température. On introduit donc dans un dessiccateur le cristalliseur contenant l'hydrate obtenu plus haut. On dispose au-dessus de lui un support en forme de trépied, soutenant une capsule plate contenant P²O⁵. On suspend ensuite le dessiccateur muni de son

couvercle, au moyen d'un anneau de fer assez grand que l'on fixe par sa vis de pression, à un support universel; on dispose alors en-dessous du cristalliseur une lampe à incandescence $\frac{1}{2}$ watt de 200 bougies orientée verticalement, la partie sphérique en haut. Dans ces conditions, le faisceau lumineux émis par le filament incandescent pourra pénétrer par le fond du dessiccateur jusqu'au cristalliseur contenant l'hydrate d'ammonium quaternaire qui se trouvera ainsi soumis par sa couche inférieure à un éclaircissement assez intense et à un échauffement.

Quand tout ce dispositif a été réalisé, on évacue d'air le dessiccateur, on fait fonctionner la lampe électrique que l'on place à une distance telle du dessiccateur que la température, à l'intérieur de ce dernier, ne dépasse pas 45° . Après quelque temps de ce régime, on voit l'hydrate d'ammonium, d'abord visqueux, se fluidifier, des bulles gazeuses (formées de vapeur d'eau) se dégager de sa masse et enfin un liquide huileux assez mobile se rassembler en surface.

Celui-ci peut être recueilli, après ouverture du cristalliseur, par simple décantation; le produit restant est ensuite exposé à nouveau à l'éclaircissement, et l'on recommence jusqu'à cessation apparente de décomposition, ce qui demande une quarantaine d'heures. Le résidu final est additionné de 10 c^3 d'eau et de 10 c^3 d'éther, l'hydrate restant passe en solution dans l'eau, tandis que le composé huileux qui l'accompagne encore se dissout dans l'éther. On sépare par décantation la solution éthérée, on la dessèche sur le sulfate de sodium anhydre, puis on la réunit au produit huileux récolté auparavant.

L'ensemble ainsi obtenu est alors, dans le but d'en extraire les produits basiques, agité avec un léger excès d'acide chlorhydrique à 10 %. Il se forme une masse cristalline d'un chlorhydrate qu'on isole par filtration à la trompe et qu'on lave, après essorage, à plusieurs reprises à l'éther. La partie

aqueuse, du filtrat, séparée de l'éther fournit, après évaporation une nouvelle récolte de chlorhydrate dont le poids total est finalement de 14 gr., indiquant suivant l'hypothèse présumée quant au mode de décomposition de l'hydrate d'ammonium, un rendement de 80 %.

Ce *chlorhydrate* cristallise d'un mélange d'alcool et d'éther en fines aiguilles incolores solubles dans l'eau, l'alcool, fusibles à 186-187° (bloc). Il donne à l'analyse les résultats suivants :

Dosage du Chlore ionisable :

substance = 0 gr. 4960, ClAg = 0 gr. 2400 soit Cl % = 11,97.

Dosage d'Azote (Kjeldahl) :

substance = 0 gr. 3210, SO^4H^2 0,1020ⁿ = 10 c³, 05 soit N % = 4,73 ; calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{NCl}^2$ Cl % = 11,99, N % = 4,73.

L'amine libérée de son chlorhydrate par la soude, puis extraite à l'éther distille à 203-204° sous 30 mm.

C'est une huile incolore, insoluble dans l'eau, miscible aux solvants organiques usuels.

Nous avons préparé ensuite le bromhydrate et l'iodométhylate.

Bromhydrate. — On neutralise 1 gr. de base par l'acide bromhydrique à 10 % en présence d'hélianthine et on évapore à sec. Le résidu est mis à cristalliser dans un mélange d'alcool et d'éther.

Il se présente sous la forme de fines aiguilles incolores solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, fusibles à 177-178° (bloc).

Dosage de Brome :

substance = 0 gr. 3870, BrAg = 0 gr. 2130, trouvé Br % = 23,42 ; calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{NClBr}$ Br % = 23,49.

Iodométhylate. — Le mélange de 1 gr. d'amine, de 2 cm³ de chloroforme et de 1 gr. d'iodure de méthyle est abandonné à lui-même pendant 24 heures. Il laisse déposer un produit solide jaunâtre, que l'on fait cristalliser dans un mélange d'alcool et d'éther.

C'est une poudre cristalline incolore, jaunissant à la lumière, soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme.

F = 200-202° (bloc).

Dosage de l'Iode :

substance = 0 gr. 5290, IAg = 0 gr. 3090 soit I % = 31,57 ; calculé pour C¹⁷H²¹NClI I % = 31,63.

Les analyses du chlorhydrate, ainsi que celles du bromhydrate et de l'iodométhylate préparés ci-dessus confirment la prévision faite, que l'hydrate de triméthyl*ortho*-chlorobenzhydrylammonium se décompose sous l'action du vide sec en perdant une molécule d'eau et en engendrant une amine de formule C¹⁶H¹⁸NCl.

Action de l'anhydride acétique sur l'amine C¹⁶H¹⁸NCl.

9 gr. d'amine C¹⁶H¹⁸NCl sont chauffés, à reflux, pendant 60 heures avec 45 gr. d'anhydride acétique. Le liquide jaune obtenu est versé dans une solution de carbonate de sodium à 20 % maintenue à 30-40°, dans le but de détruire l'excès d'anhydride acétique. Il se sépare une huile jaune surnageante qu'on extrait au moyen de 5 cm³ de benzène. La solution benzénique, après lavage à l'eau, est épuisée à deux reprises avec 5 cm³ d'acide chlorhydrique à 10 % qui élimine l'acide non transformé ; puis, après décantation, on lave à l'eau, on sèche et on évapore le benzène dans le vide jusqu'à poids constant du résidu obtenu. L'ester qui se forme se décompose en effet à la distillation, même sous pression réduite.

Le poids de cet ester acétique est de 2 gr. 60 soit 27 % du rendement théorique.

La solution chlorhydrique obtenue plus haut laisse un résidu de 6 gr. 80 de chlorhydrate d'amine non transformée.

Saponification de l'ester acétique. — 2 gr. 663 d'ester acétique sont chauffés pendant 1 heure avec 10 c³ de soude alcoolique à 10 %. L'excès de soude est ensuite neutralisée par de l'acide chlorhydrique titré. On ajoute 10 cm³ d'eau et on chasse l'alcool au bain-marie. Le résidu constitué par une huile surmontant une partie aqueuse est enlevé à l'éther et cette solution évaporée à sec. Il se forme un résidu huileux qui se prend rapidement en masse. On le fait recristalliser dans l'éther de pétrole léger.

L'alcool ainsi obtenu forme des aiguilles soyeuses, insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques.

F. = 73-74° (bain de mercure).

Détermination du poids moléculaire de l'ester acétique par saponification.

substance = 2 gr. 663, NaOH 1,48ⁿ = 6 cm³, 4, soit P.M. = 281,1, calculé pour C¹⁶H¹⁵O²Cl P.M. = 274,5.

L'ester obtenu est donc bien l'ester acétique d'un alcool benzylbenzylique chloré.

Oxydation de l'alcool C¹⁴H¹³Ocl. — 1 gr. 40 d'alcool est mis en solution dans 15 c³ d'acide acétique, puis on ajoute goutte à goutte en refroidissant une solution d'acide chromique dans son poids d'eau. On abandonne le tout pendant un mois. On ajoute alors 50 cm³ d'eau. Il se forme un précipité solide que l'on extrait par épuisement au benzène. La solution benzénique décantée est ensuite lavée à l'eau et épuisée par la soude à 5 %. La liqueur alcaline additionnée d'un excès d'acide chlo-

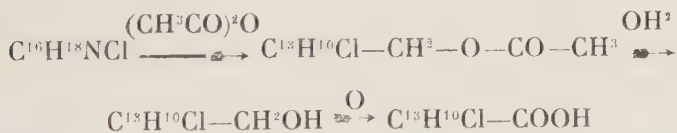
rhhydrique laisse déposer 1 gr. 10 d'un produit incolore que l'on met à recristalliser dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole léger.

Il se présente sous la forme de cristaux incolores, peu solubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques.

Détermination du poids moléculaire par acidimétrie :

substance = 0,2935, $\text{NaOH}^n/10 = 11 \text{ cm}^3, 9$, soit P.M. = 246,6 ;
calculé pour $\text{C}^{14}\text{H}^{11}\text{ClO}^2$ P.M. = 246,5.

L'amine de formule $\text{C}^{16}\text{H}^{18}\text{NCl}$ conduit donc, en accord avec nos prévisions, à l'ester acétique d'un alcool de formule $\text{C}^{13}\text{H}^{10}\text{Cl}-\text{CH}^2\text{OH}$, alcool qui, par oxydation chromique se transforme en un acide à même nombre d'atomes de carbone, que son poids moléculaire permet de considérer comme étant un acide benzylbenzoïque chloré.



II. — DÉCOMPOSITION DE L'HYDRATE *Méta*-CHLORÉ

L'hydrate de triméthyl*méta*-chlorobenzhydrylammonium a été préparé à partir de 20 gr. de bromométhylate de N-diméthyl*méta*-chlorobenzhydrylamine, en suivant la technique déjà décrite pour l'hydrate *ortho*-chloré.

C'est un produit visqueux qui, par exposition à la lumière d'une lampe $\frac{1}{2}$ watt de 200 bougies pendant 45 heures, se transforme en un liquide huileux. Ce liquide, traité par l'acide chlorhydrique à 10 % fournit 1,3 gr. 50 d'un chlorhydrate d'amine, correspondant suivant notre hypothèse, à un rendement de 78 %.

Ce *chlorhydrate* cristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther se présente sous la forme de fines aiguilles incolores solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme. $F = 176^{\circ}$ (bloc).

ANALYSE. Dosage du Chlore ionisable :

Substance = 0 gr. 4710, ClAg = 0,2270 soit Cl % = 11,92.

Dosage d'Azote (Kjeldahl) :

substance = 0,3080, SO^4H^2 0,1020ⁿ = 10 c³,15, soit N % = 4,70; calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{NCl}^2$ Cl = 11,99, N % = 4,73.

L'amine libérée de son chlorhydrate par la soude est extraite au benzène et distillée sous pression réduite.

C'est une huile incolore, peu soluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques. Eb. = 200-202° sous 24 mm.

Bromhydrate. — Préparé comme l'isomère ortho, ce sel cristallise d'un mélange d'alcool et d'éther en fines aiguilles incolores, solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme.

$F. = 165-166^{\circ}$ (bloc).

ANALYSE. Dosage du Brome :

substance = 0 gr. 3500, BrAg = 0 gr. 1930 soit Br % = 23,46; calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{NClBr}$ Br % = 23,49.

Iodométhylate. — On le prépare comme le dérivé ortho. Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline incolore, jaunissant à la lumière, soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme. $F. = 180^{\circ}-181^{\circ}$ (bloc).

Dosage de l'Iode :

substance = 0 gr. 5260, IAg = 0 gr. 3075, soit I % = 31,60; calculé pour $\text{C}^{17}\text{H}^{21}\text{NClI}$ I % = 31,63.

Action de l'anhydride acétique sur l'amine $\text{C}^{16}\text{H}^{18}\text{NCl}$.

5 gr. d'amine chauffés pendant 60 heures avec 20 gr. d'an-

hydride acétique fournissent 2 gr. 50 d'ester acétique correspondant à 49 % du rendement théorique. On retire d'autre part 2 gr. 80 de chlorhydrate d'amine non transformée.

L'ester acétique est un liquide limpide, incolore Eb = 220-221° sous 25 mm.

Saponification de l'ester acétique.

Cette saponification a été effectuée comme celle de l'ester orthochloré sur 2 gr. 50 de produit.

L'alcool obtenu est un liquide visqueux bouillant à 164-165° sous 3 mm.

Détermination du poids moléculaire de l'ester par saponification :

substance = 2 gr. 5020, NaOH $n = 9$ cm³, 25 soit P.M. = 270,4 ;
calculé pour C¹⁶H¹⁵O²Cl P.M. = 274,5.

Oxydation de l'Alcool C¹⁴H¹³OCl :

1 gr. 40 d'alcool oxydé dans les mêmes conditions que l'alcool ortho-chloré a fourni 0 gr. 95 d'un acide, qui a été purifié par cristallisation dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole léger.

Il constitue des cristaux incolores peu solubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques, fusibles à 105-106° (bloc).

Détermination du poids moléculaire par acidimétrie :

substance = 0 gr. 2060, NaOH $n/10 = 8$ cm³, 4 soit P.M. = 245,2 ;
calculé pour C¹⁴H¹¹O²Cl P.M. = 246,5.

De même que son isomère *ortho*-chloré, l'hydrate *mé*ta-chloré donne donc une amine C¹⁶H¹⁸NCl qui par dégradation conduit à un acide benzylbenzoïque chloré.

3° DÉCOMPOSITION DE L'HYDRATE PARACHLORE

L'hydrate de triméthyl*para*-chlorobenzhydrylammonium a été obtenu à partir de 14 gr. de chloro-méthylate de N-diméthyl*para*-chlorobenzhydrylamine en suivant la technique déjà décrite.

C'est un produit incristallisable qui se décompose dans le vide phosphorique, quand on l'expose à l'action de la lumière d'une lampe $\frac{1}{2}$ watt de 200 bougies, en donnant naissance à un liquide huileux. Ce liquide traité par l'acide chlorhydrique à 10 % fournit 23 gr. d'un chlorhydrate d'amine, ce qui, dans le cas prévu, correspondrait à un rendement de 80 %. On le purifie par cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther.

Ce chlorhydrate constitue de fines aiguilles incolores solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme.

F. = 214-215° (bloc).

ANALYSE. Dosage du Chlore ionisable :

substance = 0 gr. 6185, ClAg = 0 g. 2990 soit Cl % = 11,95.

Dosage d'Azote (Kjeldahl) :

substance = 0 gr. 2980, SO^4H^2 0,1020ⁿ = 9 c³,85, soit N % = 4,72 ; calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{NCl}^2$ Cl % = 11,99, N % = 4,73.

L'amine libérée de son chlorhydrate par la soude est extraite au benzène et distillée sous pression réduite.

C'est une huile incolore, peu soluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques. Eb. = 202-203° sous 20 mm.

Bromhydrate : On l'a obtenu comme les précédents.

Ce sel se présente sous la forme de fines aiguilles incolores, solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme.

F. = 210-211° (bloc).

Dosage de Brome :

substance = 0 gr. 2980, BrAg = 0 gr. 2195, soit Br % = 23,47 ; calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{NClBr}$, Br % = 23,49.

Iodométhylate — Préparé comme ses isomères ortho et métachlorés, il constitue une poudre cristalline incolore jaunissant à l'air, soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme.

$F = 220^{\circ}$ (bloc).

Dosage de l'Iode :

substance = 0,5200, IAg = 0 gr. 3040 soit I % = 31,60 ; calculé pour $C^{17}H^{21}NCl$ I % = 31,63.

Les résultats des analyses de chlorhydrate, bromhydrate et iodométhylate de l'amine provenant de la dégradation de l'hydrate parachloré, permettent donc de considérer que ce corps répond bien à la formule $C^{16}H^{18}NCl$.

Action de l'anhydride acétique sur l'amine $C^{16}H^{18}NCl$.

5 gr. 50 d'amine chauffés à reflux pendant 60 heures avec 25 cc d'anhydride acétique ont conduit à 2 gr. 80 d'ester acétique soit 48 % du rendement théorique.

C'est un liquide incolore bouillant à $227-228^{\circ}$ sous 22 mm. On a retiré de la réaction 3 gr. 05 de chlorhydrate d'amine non transformée.

Saponification de l'ester acétique. — Effectuée comme les précédentes, elle a fourni un liquide visqueux bouillant à $181-182^{\circ}$ sous 3 mm.

Ce liquide semble bien être un alcool benzylbenzylique chloré comme le montre le résultat de l'analyse de l'ester acétique.

Détermination du poids moléculaire de l'ester acétique.

substance = 2 gr. 5130, $NaOH^n = 9\text{ cm}^3$, 2 soit P.M. = 274,1 ; calculé pour $C^{16}H^{15}O^2Cl$ P.M. = 273,1.

Oxydation de l'alcool $C^{14}H^{13}OCl$. — 1 gr. 50 d'alcool par oxydation chromique nous a donné 1 gr. d'acide que l'on a

purifié par cristallisation dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole léger.

Il se présente sous la forme de petits cristaux peu solubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques.

F. = 125° (bloc).

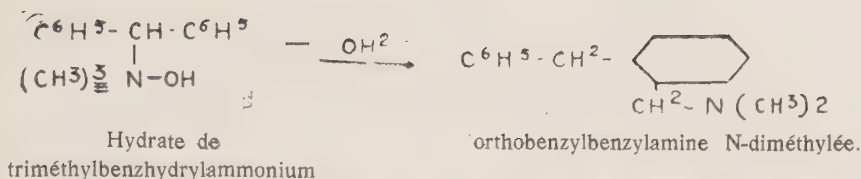
Détermination du poids moléculaire par acidimétrie :

substance = 0 gr. 2985, NaOH $n_{10} = 12 \text{ cm}^3$ 2 soit P.M. = 244.6 ;
calculé pour $\text{C}^{14}\text{H}^{11}\text{O}^2\text{Cl}$ P.M. = 246,5.

Dans ce cas comme dans les précédents, l'hydrate chloré se décompose en donnant naissance à une amine de formule $\text{C}^{16}\text{H}^{18}\text{NCl}$.

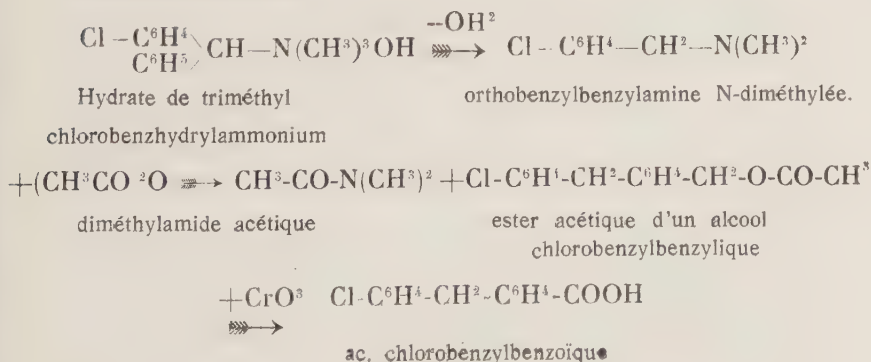
La décomposition méthodique de cette amine conduit à un acide *ortho*-benzylbenzoïque monochloré. On peut donc conclure qu'elle n'est autre que le dérivé N-diméthylé d'une *ortho*-benzylbenzylamine.

De l'ensemble des faits rapportés ci-dessus, il semble bien résulter que les trois dérivés monochlorés isomères de l'hydrate de triméthylbenzhydrylammonium présentent, quand on les soumet à l'action d'une faible élévation de température et du vide sec, la même instabilité que l'hydrate non halogéné. Cette instabilité se traduit par la perte d'une molécule d'eau avec production dans chacun des cas étudiés d'une amine qui doit prendre naissance d'après le même processus de décomposition que celui qui a été reconnu par M. Sommelet pour l'hydrate de triméthylbenzhydrylammonium. Il faut rappeler ici : comme il a été déjà indiqué dans l'introduction à ce travail, que cet hydrate se transforme spontanément en une amine tertiaire diméthylée à l'azote dont la formation est corrélative d'un réarrangement intramoléculaire important :



Ces conclusions sont fondées sur l'observation que le dérivé N-diméthylé de l'*ortho*-benzylbenzylamine, soumis à l'action de l'anhydride acétique perd son atome d'azote qui passe à l'état d'amide N-diméthylacétique $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{N}(\text{CH}^3)^2$ en même temps qu'il est remplacé par un reste $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{O}$ d'ester acétique. L'ester acétique, ainsi produit, n'est autre que l'acétate dérivé de l'alcool *ortho*-benzylbenzylique, car il donne par saponification un alcool primaire que l'oxydation transforme en acide *ortho*-benzylbenzoïque.

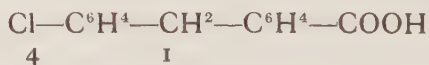
Or comme on vient de le montrer, non seulement la décomposition spontanée des trois hydrates de triméthylbenzhydrylammonium chlorés conduit à des amines qui répondent à la composition que permettait de prévoir celle même de la base qui provient de l'hydrate non chloré, mais il a été possible, en appliquant aux amines ainsi formées la méthode de dégradation progressive indiquée plus haut, de réaliser trois séries parallèles de modifications successives correspondant aux termes suivants :



Rien ne justifie, à vrai dire, l'hypothèse que nous faisons ci-dessus, que les produits de transformation obtenus à partir des hydrates quaternaires halogénés contiennent l'atome de chlore dans le noyau benzénique autre que celui sur lequel est entré le reste $-\text{CH}^2-\text{N}(\text{CH}^3)^2$. Une semblable supposition ne pourrait être confirmée que si nous avions pu effectuer la synthèse des divers acides benzylbenzoïques chlorés dont la théorie prévoit l'existence. Mais il n'existe pas de procédés connus pour la réaliser. Un seul a été décrit, c'est l'acide *para*-chloroortho-benzylbenzoïque qui a été préparé par Barrey, Barnett et Wiltshire (70) et que nous avons obtenu par un procédé différent.

Malheureusement, cet acide ne peut s'identifier avec aucun des acides provenant de la dégradation des N-diméthylbenzylbenzylamines chlorés obtenues. Il s'en différencie entre autres par son point de fusion qui est de 132° , alors que les trois acides décrits plus haut fondent respectivement à 120° , $105-106^\circ$ et 125° .

Préparation de l'acide *para*-chloro-ortho-benzylbenzoïque



Barrey, Barnett et Wiltshire (70) ont obtenu l'acide *para*-chloroortho-benzylbenzoïque en réduisant l'acide *parachloro*-ortho-benzoylbenzoïque en solution ammoniacale par la poudre de zinc en présence de sulfate de cuivre. Nous avons préféré utiliser la méthode décrite par Ullmann (71) pour la préparation de l'acide *ortho*-benzylbenzoïque. Cette méthode consiste d'abord à réduire l'acide cétonique en une lactone, le *para*-chlorophénylphthalide, au moyen du zinc et de l'acide acétique, puis à la transformer en acide au moyen de l'acide iodhydrique et du phosphore rouge.

Acide parachloroorthobenzoylbenzoïque



On l'obtient en condensant l'anhydride phtalique avec le monochlorobenzène en présence de chlorure d'aluminium selon la technique décrite par Farbweke et Höchster (72).

25 gr. d'anhydride phtalique en solution dans 250 gr. de monochlorobenzène sont chauffés pendant 7 heures à 100-110° avec 50 gr. de chlorure d'aluminium; on chasse ensuite l'excès de chlorobenzène par un courant de vapeur d'eau et extrait l'acide formé, par digestion avec une solution de carbonate de sodium à 10 %. L'acide est précipité par l'acide chlorhydrique et cristallisé dans l'alcool dilué.

Il constitue des petits cristaux incolores fusibles à 147-148° (bloc).



Cette lactone, ainsi qu'on l'a dit plus haut, résulte de l'action du zinc et de l'acide acétique sur l'acide parachloroorthobenzoylbenzoïque.

On chauffe 1 h. $\frac{1}{2}$ à l'ébullition un mélange de 5 gr. d'acide cétonique, de 40 c³ d'acide acétique, de 10 cm³ d'eau et de 10 gr. de planures de zinc; on filtre; la solution laisse déposer la majeure partie de la lactone. On distille ensuite l'excès d'acide acétique et précipite le reste de la lactone par l'eau. On la réunit à celle obtenue précédemment et la purifie par cristallisation dans l'alcool. On obtient ainsi 4 gr. 50 d'une poudre cristalline insoluble dans l'eau. F = 121° (bloc).

ANALYSE :

substance = 3 mg, 984, CO² = 10 mg. 08, OH² = 1 mg. 37.
soit C % = 69, H % = 3.85, calculé pour C¹⁴H⁹O²Cl, C % = 68.71,
H % = 3.68.

Réduction de la lactone par l'acide iodhydrique et le phosphore rouge.

On chauffe pendant $\frac{1}{2}$ heure à 130° , 3 gr. de lactone avec 10 cm^3 d'acide iodhydrique (*Eb.* 127°) et 0 gr. 10 de phosphore rouge.

Il se dépose une masse brune que l'on épuise à l'éther. On évapore l'éther et le résidu est mis à bouillir avec 20 c^3 de solution de carbonate de sodium. On filtre, on précipite l'acide dissous par l'acide chlorhydrique et fait cristalliser dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole léger.

Il forme de petits cristaux blancs peu solubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques. $F = 132^{\circ}$ (bloc). C'est le point de fusion indiqué par Barrey, Barnett et Wiltshire (70).

Détermination du poids moléculaire par acidimétrie :

substance = 0, 3750, NaOH $n/10 = 15\text{ c}^3$, 25, soit P. M. = 245.
calculé pour $\text{C}^{14}\text{H}^{11}\text{O}^2\text{Cl}$ P.M. = 246,5.

BIBLIOGRAPHIE

- (70) BARREY, BARNETT et WILTSHIRE, *Chem. Soc.* 1928, 1822-1825.
(71) ULLMANN, *Lieb. Ann.* 291, 23.
(72) FARBEKE et HÖCHSTER, *Friedlander* 3-260.
-

CONCLUSIONS

De l'ensemble des recherches dont l'exposé vient d'être fait dans les pages précédentes, il est possible de tirer les conclusions suivantes :

I. — a) L'acide *ortho*-chlorobenzoïque $\text{Cl}_2\text{—C}^6\text{H}^4\text{—COOH}$ peut être obtenu avec de bons rendements par chloration de la saccharine au moyen du chlorate de potassium et de l'acide chlorhydrique ou mieux encore en diazotant l'acide anthranilique en présence de chlorure cuivreux chlorhydrique.

b) La chloration de l'acide benzoïque par l'eau régale fournit l'acide *méta*-chlorobenzoïque $\text{Cl}_3\text{—C}^6\text{H}^4\text{—COOH}$ avec un rendement avantageux.

II. — a) Les monochlorobenzophénones $\text{Cl—C}^6\text{H}^4\text{—CO—C}^6\text{H}_5$ ainsi que l'ont indiqué différents auteurs s'obtiennent facilement par la méthode de Friedel et Crafts à partir des chlorures de monochlorobenzoyle, de benzène et de chlorure d'Aluminium. En ce qui concerne la *para*-chlorobenzophénone, il est plus pratique de condenser le chlorure de benzoyle avec le monochlorobenzène en présence de chlorure d'Aluminium.

b) Les oximes de ces chlorobenzophénones $\text{Cl—C}^6\text{H}^4\text{—}$

$\text{CH}(=\text{N}.\text{OH})-\text{C}^6\text{H}^5$ peuvent être préparées avec de bons rendements en faisant agir le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'oxyde de zinc sur les solutions alcooliques des cétones correspondantes.

III. — a) L'hydrogénation des monochlorobenzophénones par la potasse alcoolique fournit les monochlorobenzhydrols $\text{Cl}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{CHOH}-\text{C}^6\text{H}^5$ avec des rendements intéressants, mais les produits obtenus sont d'une purification assez pénible. Par contre l'hydrogénation par le magnésium et l'alcool éthylique donne immédiatement des produits purs.

b) Ces hydrols sont transformés en chlorures $\text{Cl}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{CHCl}-\text{C}^6\text{H}^5$ par simple action de l'acide chlorhydrique gazeux et en bromures $\text{Cl}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{CHBr}-\text{C}^6\text{H}^5$ par chauffage avec un mélange d'acide bromhydrique et d'acide acétique.

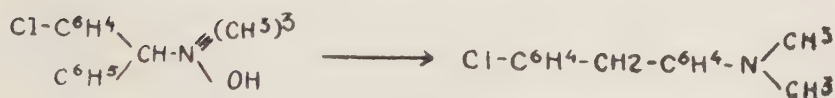
IV. — Les oximes des monochlorobenzophénones sont réductibles en monochlorobenzhydrylamines $\text{Cl}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{CH}(\text{NH}^2)-\text{C}^6\text{H}^5$ par le zinc et l'acide acétique à froid, sans que le chlore du noyau se trouve éliminé.

V. — On peut préparer les dérivés N-diméthylés de ces monochlorobenzhydrylamines $\text{Cl}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}^3)_2)-\text{C}^6\text{H}^5$ en méthylant les bases primaires par le mélange d'aldéhyde et d'acide formique. Il se forme toujours au cours de cette opération une certaine quantité de monochlorobenzophénone.

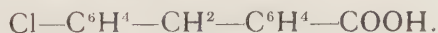
VI. — Les Halogénométhylates des N-diméthylmonochlorobenzhydrylamines peuvent se préparer, soit en faisant agir le bromure de méthyle sur l'amine tertiaire, soit par action de la triméthylamine sur les chlorures et

bromures de chlorobenzhydryle. Seul le chlorométhylate de la N-diméthylortho-chlorobenzhydrylamine n'a pu être obtenu par ce procédé.

VII. — Les hydrates de monochlorobenzhydryltriméthylammonium résultant de l'action de l'oxyde d'argent humide sur les sels quaternaires correspondants se décomposent de façon identique à l'hydrate non chloré. Dans le vide sec, ils donnent naissance à des bases tertiaires qui sont des N-diméthylbenzylbenzylamines monchlorées.



En effet, par dégradation méthodique, ces amines se transforment en acides chlorés que leur poids moléculaire permet de considérer comme étant des acides benzylbenzoïques monochlorés



La constitution de ces acides ne pourra être établie définitivement que par la voie de la synthèse. Celle-ci n'a pas été effectuée jusqu'à ce jour et s'avère assez longue et délicate du fait des nombreux isomères dont on peut prévoir l'existence.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de thèse,
M. SOMMELET.

Vu le Doyen,
Paul GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

- (1) NIEDERIST, *Lieb. Ann.* t. 196, p. 253-1879.
- (2) J. VON BRAUN, *D. Ch. G.* t. 43, p. 1351-1910.
- (3) SABATIER, *Ann. Ch. Phys.* (8) t. 4, p. 319-1905.
- (4) J. VON BRAUN, *D. Ch. G.*, t. 33, p. 1438-2728-2734 1900.
 - » » t. 35, p. 1279 1902.
 - » » t. 36, p. 1196 1903.
 - » » t. 40, p. 3933 1914.
- (5) EMDE, *Arch. d. Pharm.*, t. 247, p. 382, 1909.
- (6) MOHR, *Journ. f. prakt. Ch.* (2) t. 74, p. 319, 1905.
- (7) M. SOMMELET, *C. R.*, t. 175, p. 1149. 12, 1922.
- (8) BOURGEOIS, *Thèse Doctorat en Pharmacie*, Paris, 1924.
- (9) M. SOMMELET, *C.R.*, t. 183, 1926, 302.
- (10) GRAEBE, *Ann. Che.* 276, 55.
- (11) GRAEBE, *Ann. Che.* 276, 54.
- (12) HOLLEMAN, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 20, 210.
- (12) KOOPAL, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 34, 144.
- (14) SANDMEYER, *Ber.* 17, 1634.
- (15) G. et A. BERTOLO, *Gaz. Chem. Italiana*, 1932, 62, 487-493.
- (16) FELZ, *Z. Kr.* 37, 485.
- (17) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 19, 50.
- (18) EMMERLING, *Ber.* 8, 880.
- (19) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 19, 55.
- (20) FRITSCH, *Ber.* 29, 2299.
- (21) RUNSEN et REID, *Am. Ch. Soc.* 21, 290.

- (22) BORNWATER et HOLLEMAN, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 31, 255.
- (23) GLUND et KEMPF, *Chem. Soc.* 103, 1530, 1913.
- (24) KELLAS, *Ph. Ch.* 24, 221.
- (25) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 19, 52.
- (26) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 19, 59.
- (27) HÜBNER, *Ann. Che.* 222, 94.
- (28) M.A. BEHAL, *Bull. Soc. Chim.* 3^e série, t. 13, 1895, p. 835.
- (29) OVERTON, *Ber.* 26, 29.
- (30) MONTAGNE et KOOPAL, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 29, 136.
- (31) BILLON, *Thèse Doctorat-es-sciences*, Paris 1927.
- (32) MONTAGNE et KOOPAL, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 29, 143.
- (33) HANTSCH, *Ber.* 24, 57.
- (34) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 26, 263.
- (35) MERZ et KOLLARITZ, *Ber.* 6, 547.
- (36) WEGERHOFF, *Lieb. Ann.* 252, 6.
- (37) GOMBERG et CONE, *Ber.* 39, 3274-3278.
- (38) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim., Pays-Bas*, 26-162.
- (39) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim., Pays-Bas*, 26-263.
- (40) DEMUTH et DITTRICH, *Ber.*, 23. 3609-3610.
- (41) BECKMANN et WEGERHOFF, *Lieb. Ann.*, 252-7.
- (42) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim., Pays-Bas*, 26-260.
- (43) KOOPAL, *Rec. Trav. Chim., Pays-Bas*, 34. 159-161.
- (44) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim., Pays-Bas*, 27. 335.
- (45) MONTAGNE VAN CHARENTE, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 31. 311-312.
- (46) COHEN, *Rec. Trav. Chim., Pays-Bas*, 38-115
- (47) BACHMAN, *Am. Chem. Soc.*, 55. 1933, 391-395.

- (48) TCHITCHIBABINE et CHESSLER, *J. Soc. Phys. Chim. R.*, t. , 149-152, 1925.
- (49) ZAGUMENY, *Lieb. Ann.* 184-174.
- (50) EMERICH SZARVAZY, *D. Ch. G.*, t. 30. 806, 26-4-97.
- (51) TISSIER et GRIGNARD, *C. R.* 132. 885, 1901.
- (52) MEUNIER, *Bull. Soc. Chim.* (3) 27, 294, 1902.
- (53) ZECHMEISTER et ROM, *Am. Ch. Soc.*, t. 468, 117-132.
- (54) SALKIND, *J. Soc. Phys. Chim. R.*, t. 38, 760-761, 1906.
- (55) MIKHAILENKO et MOUCHINSKY, *J. Soc. Phys. Chim. R.*, 319-322, 1909.
- (56) TERENTIEFF, *Bull. Soc. Chim.* (4), 35, 1145.
- (57) MONTAGNE, *Rec. Trav. Chim., Pays-Bas*, 25, 404.
- (58) NORRIS et BANTA, *Am. Ch. Soc.*, 50, 1807.
- (59) SCHULZE, *Ber.*, 17, 1675.
- (60) NORRIS et BLAKE, *Am. Ch. Soc.* 50, 1812.
- (61) COURTOT, *Ann. Chimie* (9), 5, 80.
- (62) VALETTE, *Thèse Doctorat en Pharmacie Paris*, 1926.
- (63) WEGERHOFF, *Lieb. Ann.* 252, 36.
- (64) KERP, *Ber.*, 29, 231.
- (65) SCHMIDT et STUZEL, *Ber.*, 41, 1246.
- (66) ALESSANDRI, *R. A. L.* (5), 23. 11.258.
- (67) INGOLD, *Chem. Soc.* 1933, 1493-1505.
- (68) M. SOMMELET, *Bull. Soc. Chim.*, 4^e série, t. 39, 1926, p. 581.
- (69) MESROBIAN, *Thèse Doctorat en Pharmacie, Paris*, 1932.
- (70) BARRY, BARNETT et WILSHIRE, *Chem. Soc.* 1928, 1822-1825.
- (71) ULLMANN, *Lieb. Ann.* 291, 23.
- (72) FARBEWEKE et HOCHSTER, *Friedlander*, 3, 260.

